

УДК 616.24-008.811.6-036.65:578.834.1"COVID-19"[616-07(001.8)]

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-62-67

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЗДУХОПОЛНЕННОСТИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Е.Ю.Афанасьева^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет», 675027, г. Благовещенск, Игнатьевское шоссе, 21

РЕЗЮМЕ. Цель. Разработать способ определения воздухополненности легких по параметрам спирометрии «поток-объем» форсированного выдоха. **Материалы и методы.** У 43 пациентов с легкой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой в сочетании с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей была проведена оценка параметров вентиляционной функции легких методами спирометрии с применением бронходилатационного теста и бодиплетизмографии. **Результаты.** Из всей совокупности параметров при помощи регрессионного анализа были построены два уравнения, с включением основных спирометрических показателей ($ОФВ_1$ в % от должной величины, $\Delta ОФВ_1$ и $\Delta МОС_{75}$ после бронходилатационного теста, в %). Полученные уравнения позволяют рассчитать показатели воздухополненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей для отбора больных для направления на проведение бодиплетизмографии и мультиспиральной компьютерной томографии легких с целью диагностики выраженности гиперинфляции. **Заключение.** Разработанные регрессионные модели предоставляют возможность предварительной оценки наличия и степени гиперинфляции легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, определять персональные подходы к базисной противовоспалительной терапии и при необходимости своевременно проводить ее коррекцию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, гиперинфляция легких, регрессионная модель.

METHOD FOR LUNG INFLATION DETERMINING IN ASTHMA PATIENTS WITH OSMOTIC AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

E.Yu.Afanas'eva^{1,2}

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State University, 21 Ignatievskoe Highway, Blagoveshchensk, 675027, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To develop a method for determining the lung inflation by the indexes of forced expiratory flow-volume spirometry. **Materials and methods.** In 43 patients with mild persistent uncontrolled asthma in combination with osmotic airway hyperresponsiveness, the lung function indexes were assessed by spirometry using a bronchodilation test and bodyplethysmography. **Results.** From the entire set of parameters, using regression analysis, two equations were constructed, with the inclusion of the main spirometric indicators (FEV_1 in % of the due value, ΔFEV_1 and ΔFEF_{75} after the bronchodilation test, in %). The equations obtained make it possible to calculate lung inflation indices in asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness to select patients for referral for bodyplethysmography and multispiral computed

Контактная информация

Евгения Юрьевна Афанасьева, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeniya Yu. Afanas'eva, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Для цитирования:

Афанасьева Е.Ю. Способ определения воздухополненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 86. С. 62–67. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-62-67

For citation:

Afanas'eva E.Yu. Method for lung inflation determining in asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):62–67 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-62-67

tomography of the lungs in order to diagnose the severity of hyperinflation. **Conclusion.** The developed regression models provide an opportunity for a preliminary assessment of the presence and degree of lung hyperinflation in asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness, to determine personal approaches to basic anti-inflammatory therapy and, if necessary, to correct it in a timely manner.

Key words: bronchial asthma, osmotic airway hyperresponsiveness, lung hyperinflation, regression model.

Изучению механизмов формирования неоднородности бронхиальной обструкции в настоящее время уделяется особое внимание. За прошедшие десятилетия появились существенные доказательства того, что гетерогенное сужение периферических дыхательных путей является ключевым фактором снижения вентиляционной функции легких и механики дыхания при хронических обструктивных болезнях лёгких.

Имеются предположения, что формирование клинических фенотипов и молекулярных эндотипов бронхиальной астмы (БА) связано с генетическими факторами, которые могут играть ключевую роль в нарушении лёгочной функции, приводя к появлению структурной гетерогенности функциональных нарушений [1]. К примеру, есть результаты исследований, которые демонстрируют, что данные нарушения связаны с негативными последствиями активации катионных каналов семейства TRPV, типом клеточного воспаления и другими молекулярными механизмами и сопровождаются структурной перестройкой респираторного тракта [2, 3]. На данный момент использование современных аппаратов и методов диагностики вентиляционных нарушений у больных БА позволяет исследователям не только оценить степень выраженности функциональных нарушений бронхолегочной системы, но и визуализировать общую картину изменений на основе построения трехмерных компьютерно-томографических моделей, определить точную локализацию процесса, дать подробную зональную характеристику с выявлением региональных особенностей вентиляции [4, 5].

Ранее нами было показано, что осмотическая гиперреактивность дыхательных путей сопряжена не только со снижением значений параметров вентиляционной функции легких, потерей контроля над БА, но также с гетерогенностью бронхиальной обструкции и гиперинфляцией легких [6]. Схожие результаты были получены при исследовании воздухонаполненности легких у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, которые демонстрировали, что у этих больных по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) имеются более выраженные нарушения региональной вентиляции легких [7–9]. У больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов при МСКТ-визуализации также регистрировалась неоднородность бронхиальной обструкции, при которой присутствовали изменения проходимости дистальных бронхов, приводящие к увеличению участков перерастяжения эластических структур лёгких, возникновению «воздушных ловушек», зональным нарушениям лёгочной вентиляции по

результатам трёхмерной волюметрии и денситометрии. По данным бодиплетизмографии, у этих больных фиксировалась повышенная воздухонаполненность легких.

Изучение влияния низких температур и высокой относительной влажности воздуха на воздухонаполненность легких у больных БА показало, что у пациентов с наличием холодовой и осмотической гиперреактивности дыхательных путей в сравнении с пациентами с неизменной реакцией на физические стимулы в большей степени увеличены показатели воздухонаполненности как по данным трехмерной волюметрии, так и по результатам бодиплетизмографии [6–9]. Это дает нам основание предположить, что вероятно большинство физических стимулов (холодный воздух, высокая относительная влажность) способны вызывать структурные гетерогенные изменения в дыхательных путях, приводящие к их дисфункции у больных БА. По данным литературных источников, заметная гетерогенная реакция дыхательных путей описана после вдыхания метахолина [10, 11]. При МСКТ-визуализации участки бронхоконстрикции чередуются с участками парадоксального расширения дыхательных путей, присутствующими в бронхах всех калибров [10, 11]. Как видим, у больных БА реакция на бронхопровокационные стимулы сопровождается неоднородностью бронхиальной обструкции, развитием легочной гиперинфляции. В реальной клинической практике возможности диагностики гиперинфляции легких методами бодиплетизмографии и МСКТ-волюметрии весьма ограничены, особенно на амбулаторном этапе.

Цель нашего исследования состояла в разработке способа определения воздухонаполненности легких по параметрам спирометрии «поток-объем» форсированного выдоха.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 43 пациента, из них 27 мужчин и 16 женщин европеоидной расы, средний возраст в общей группе составил $43,1 \pm 1,3$ лет, рост $166,8 \pm 0,7$ см, вес $72,1 \pm 1,1$ кг. Все пациенты на момент первичного обследования имели установленный диагноз лёгкой персистирующей БА не менее одного года. Диагноз был выставлен согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в соответствии с Международными согласительными документами (GINA, 2022) [12]. У всех пациентов ранее была верифицирована осмотическая гиперреактивность дыхательных путей посредством проведения бронхопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды.

Исследование было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №121 от 25.10.2017 г.) и проведено с соблюдением Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.), требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Все пациенты были ознакомлены с процедурой и дали письменное информированное согласие на своё участие в исследовании.

Исследование включало в себя оценку вентиляционной функции легких методами спирометрии и бодиплетизмографии, определение обратимости бронхиальной обструкции при пробе с бронхолитиком. Вентиляционную функцию лёгких оценивали при проведении спирометрического исследования на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) в соответствии со стандартами ATS/ERS [13] с определением основных параметров кривой «поток-объем» форсированного выдоха: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ₁), ОФВ₁/ЖЕЛ, пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), максимальной скорости выдоха на уровне 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС₅₀ и МОС₇₅, соответственно), средней скорости выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). С целью определения обратимости бронхиальной обструкции у больных БА выполняли бронходилатационный тест с β_2 -агонистом сальбутамолом в дозе 400 мкг. Проба считалась положительной при увеличении ОФВ₁ на величину $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл через 15 мин после ингаляции сальбутамола (Δ ОФВ₁₅) [14].

Оценку воздухонаполненности лёгких проводили методом общей плетизмографии (Power Cube BODY+, Гансхорн, Германия) [15]. Анализировали бронхиальное сопротивление на выдохе (Raw, %), общую ёмкость лёгких (ОЕЛ, %), остаточный объём лёгких (ООЛ, %), соотношение ООЛ/ОЕЛ (%).

Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями совместного пересмотра Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [16]. Перед проведением всех функциональных исследований пациентов просили воздерживаться от приёма препаратов как минимум за 6-24 часов до предполагаемого исследования [16].

Результаты исследования и их обсуждение

На рисунке приведена клинично-функциональная характеристика обследованных пациентов. Данные больные имели выявленную ранее осмотическую гиперреактивность дыхательных путей: падение ОФВ₁ после бронхопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды в среднем по группе составило – $11,3 \pm 1,7\%$. У этих пациентов отсутствовал адекватный контроль над заболеванием (в среднем $16,2 \pm 0,9$ баллов АСТ), однако обращает на себя внимание то, что усредненные показатели вентиляционной функции легких, полученные при спирометрии, находились в границах нормальных значений (рис.). При этом по результатам бодиплетизмографии были увеличены средние показатели воздухонаполненности, что отражало развитие гиперинфляции лёгких, обусловленной неравномерной обструкцией на уровне мелких бронхов (менее 2 мм в диаметре), и сопровождалось увеличением бронхиального сопротивления на выдохе.

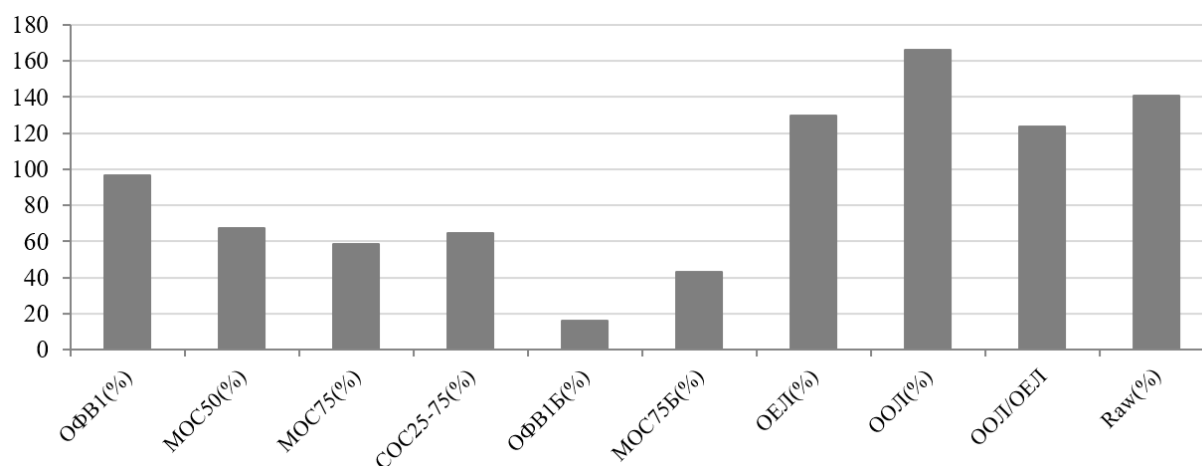


Рис. Клинично-функциональная характеристика обследованных пациентов.

Из всей совокупности параметров, характеризующих функциональное состояние системы внешнего дыхания, с помощью регрессионного анализа были идентифицированы показатели, которые могут слу-

жить объективными прогностическими маркерами повышенной воздухонаполненности легких. В результате регрессионного анализа были построены два уравнения, позволяющие оценить уровень воздухонаполнен-

ности легких и прогнозировать гиперинфляцию у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей:

$$ОЕЛ (\%) = 125,17 + 1,029 \times \Delta ОФВ_{1Б} \% - 0,231 \times \Delta МОС_{75Б} \%$$

где ОЕЛ – общая емкость легких (в % от должной), $\Delta ОФВ_{1Б} \%$ – прирост ОФВ₁ после бронходилатационной пробы (в % от исходного), $\Delta МОС_{75Б} \%$ – прирост МОС₇₅ после бронходилатационной пробы (в % от исходного). Регрессия значима с вероятностью 99,60%.

$$ООЛ/ОЕЛ (\%) = 199,44 - 0,803 \times ОФВ_1 (\%),$$

где ООЛ/ОЕЛ – отношение остаточного объема легких к общей емкости легких (в %), ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю сек (в % долж.). Регрессия значима с вероятностью 100,0%.

Таким образом, пациенты с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей имеют значимые нарушения бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов, приводящие к увеличению участков перерастяжения эластических структур лёгких, возникновению «воздушных ловушек» и создающих зоны гиперинфляции. Это сопровождается структурными и функциональными дефектами в виде региональных нарушений вентиляции, которые можно диагностировать с помощью бодиплетизмографии и МСКТ методом трехмерной волнометрии, зональной планиметрии и денситометрии. Следует сказать, что метод бодиплетизмографии дает общее представление о существующих нарушениях в воздухонаполненности легких у больных БА, не определяя зональные дефекты вентиляции, тогда как это представляется значимым. Более

точную степенную оценку региональных нарушений дают методы МСКТ-трехмерной волнометрии, зональной планиметрии и денситометрии, что зачастую бывает важно для определения тактики ведения больного.

Полученные регрессионные уравнения позволяют определить функциональные параметры воздухонаполненности легких, по которым следует проводить целенаправленный отбор больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей для направления на проведение более точных методов исследования дыхательной системы (бодиплетизмография, МСКТ) с целью диагностики легочной гиперинфляции, определения степени ее тяжести и с учетом полученных результатов определить персональные подходы к базисной противоастматической терапии.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено при частичной поддержке Министерства науки и высшего образования (проект 122082400001-8)

Funding Sources

The study was partially supported by the Ministry of Science and High Education of the Russian Federation (Project No. 122082400001-8)

ЛИТЕРАТУРА

1. Lui J.K., Lutchen K.R. The role of heterogeneity in asthma: a structure-to-function perspective // Clin. Transl. Med. 2017. Vol.6, Iss.1. Article number: 29. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0159-0>
2. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN: 978-5-8044-1220-4. EDN: POBRZA.
3. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. ISBN: 978-5-8044-1627-1
4. Donovan G.M. Inter-airway structural heterogeneity interacts with dynamic heterogeneity to determine lung function and flow patterns in both asthmatic and control simulated lungs // J. Theor. Biol. 2017. Vol.435. P.98–105. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.08.024>
5. Foy B.H., Kay D. A computational comparison of the multiple-breath washout and forced oscillation technique as markers of bronchoconstriction // Respir. Physiol. Neurobiol. 2017. Vol.240. P.61–69. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.02.016>
6. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Пульмонология. 2021. Т.31. №6. С.749–758. EDN: SMCDUL. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758>
7. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Леншин А.В., Приходько А.Г. Применение компьютерной томографии с трехмерной волнометрией в диагностике нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.51. С.33–37. EDN: RZAQMJ.
8. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Леншин А.В. Взаимосвязь проходимости и реактивности мелких бронхов с гиперинфляцией легких у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. Вып.3. С.18–22. EDN: SYQJGB.
9. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Леншин А.В. Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени контроля над заболеванием // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.52. С.34–40. EDN: SFMIBF.

10. Dubsky S., Zosky G.R., Perks K., Samarage C.R., Henon Y., Hooper S.B., Fouras A. Assessment of airway response distribution and paradoxical airway dilation in mice during methacholine challenge // *J. Appl. Physiol.* 2017. Vol.122, Iss.3. P.503–510. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00476.2016>
11. Plantier L., Pradel A., Delclaux C. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness: Methacholine-induced alterations in airway architecture // *Rev. Mal. Respir.* 2016. Vol.33, Iss.8. P.735–743. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.742>
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2022). URL: <https://ginasthma.org>.
13. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26. P.319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
14. Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W., Culver B.H., Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z., Gauvreau G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Horvath I., de Jongh F.H.C., Joos G., Kaminsky D.A., Laube B.L., Leuppi J.D., Sterk P.J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol.49. Article number: 1601526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>
15. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, Iss.3. P.511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
16. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G., Hall G.L., Carlsen K.H., Kaminsky D.A., Coates A.L., Cockcroft D.W., Culver B.H., Diamant Z., Gauvreau G.M., Horvath I., de Jongh F.H.C., Laube B.L., Sterk P.J., Wanger J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol.52, Iss.5. Article number: 1801033. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2018>

REFERENCES

1. Lui J.K., Lutchen K.R. The role of heterogeneity in asthma: a structure-to-function perspective. *Clin. Transl. Med.* 2017; 6(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40169-017-0159-0>
2. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1220-4
3. Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. [Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1627-1
4. Donovan G.M. Inter-airway structural heterogeneity interacts with dynamic heterogeneity to determine lung function and flow patterns in both asthmatic and control simulated lungs. *J. Theor. Biol.* 2017; 435:98–105. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.08.024>
5. Foy B.H., Kay D. A computational comparison of the multiple-breath washout and forced oscillation technique as markers of bronchoconstriction. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2017; 240:61–69. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.02.016>
6. Afanas'eva E.Yu., Prikhodko A.G., Il'in A.V., Perelman J.M. [Changes in lung inflation in asthma in patients with osmotic airway hyperresponsiveness]. *Pulmonologiya* 2021; 31(6):749–758 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758>
7. Il'in A.V., Perelman J.M., Lenshin A.V., Prikhodko A.G. [Application of computer-aided tomography with 3D volumetry in the diagnose of lung function disorders in patients with bronchial asthma]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; (51):33–37 (in Russian).
8. Il'in A.V., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Lenshin A.V. [Interrelation of potency and reactivity of small bronchi with lung hyperinflation in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness]. *Дальневосточный медицинский журнал* 2014; (3):18–22 (in Russian).
9. Il'in A.V., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Lenshin A.V. [The changes in lungs inflation in asthmatics depending on the degree of asthma control]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; (52):34–40 (in Russian).
10. Dubsky S., Zosky G.R., Perks K., Samarage C.R., Henon Y., Hooper S.B., Fouras A. Assessment of airway response distribution and paradoxical airway dilation in mice during methacholine challenge. *J. Appl. Physiol.* 2017; 122(3):503–510. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00476.2016>
11. Plantier L., Pradel A., Delclaux C. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness: Methacholine-induced alterations in airway architecture. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33(8):735–743. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.742>
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2022). Available at: <https://ginasthma.org>.
13. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten

C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>

14. Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W., Culver B.H., Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z., Gauvreau G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Horvath I., de Jongh F.H.C., Joos G., Kaminsky D.A., Laube B.L., Leuppi J.D., Sterk P.J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 2017; 49:1601526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>

15. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3):511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>

16. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G., Hall G.L., Carlsen K.H., Kaminsky D.A., Coates A.L., Cockcroft D.W., Culver B.H., Diamant Z., Gauvreau G.M., Horvath I., de Jongh F.H.C., Laube B.L., Sterk P.J., Wanger J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(5):1801033. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2018>

Информация об авторе:

Евгения Юрьевна Афанасьева, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; научный сотрудник лаборатории математического моделирования сложных физических и биологических систем, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет»; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Author information:

Evgeniya Yu. Afanas'eva, PhD (Med.), Junior Staff Scientist of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; Staff Scientist of Laboratory of Mathematical Modeling of Complex Physical and Biological Systems, Amur State University; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Поступила 05.12.2022
Принята к печати 16.12.2022

Received December 05, 2022
Accepted December 16, 2022
