

УДК 616.248(616-21/.22:616-008.6):616-073.96:616-08.2:616-092

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-141-153

ДИСФУНКЦИЯ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.В.Юренко

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

РЕЗЮМЕ. В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли малых дыхательных путей (МДП) в патофизиологических и клинических аспектах бронхиальной астмы (БА). В статье обобщены основные методы диагностики нарушения функции МДП, такие как спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллография, анализ оксида азота на выдохе, тесты вымывания инертных газов, компьютерная томография. Отмечено отсутствие единого стандартного метода исследования для выявления дисфункции МДП. Рассмотрены патогенетические аспекты механизмов развития дисфункции МДП при БА. Освещена ключевая роль цитокинов, метаболитов полиненасыщенных жирных кислот – эйкозаноидов, плазмалогенов в сложной сети медиаторов, регулирующих при астме хроническое воспаление дыхательных путей. Обсуждены возможности коррекции нарушений функции МДП с использованием современных фармакологических препаратов с целью восстановления функции внешнего дыхания. Проанализированные работы свидетельствуют об актуальности ранней оценки состояния МДП и выявления триггеров развития дисфункции МДП при БА.

Ключевые слова: малые дыхательные пути, бронхиальная астма, диагностика, воспаление, терапия.

SMALL AIRWAY DYSFUNCTION IN ASTHMA: DIAGNOSTIC, PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

A.V.Yurenko

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of
Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. In recent years, increasing attention has been paid to the role of the small airways (SA) in the pathophysiological and clinical aspects of asthma. The article summarizes the main methods for assessing impaired SA function—spirometry, body plethysmography, impulse oscillometry, fractional exhaled-nitric-oxide analysis, inert-gas washout tests and computed tomography—and notes the absence of a single standard technique for identifying SA dysfunction. The pathogenetic mechanisms underlying SA dysfunction in asthma are discussed, with an emphasis on the key roles of cytokines, eicosanoids (polyunsaturated-fatty-acid metabolites) and plasmalogens in the complex network of mediators that regulate chronic airway inflammation. The potential for correcting SA dysfunction with modern pharmacological agents aimed at restoring lung function is considered. The studies analyzed highlight the importance of early evaluation of SA status and identification of triggers that drive SA dysfunction in asthma.

Key words: small airways, asthma, diagnostics, inflammation, therapy.

Контактная информация

Алла Валентиновна Юренко, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач-терапевт, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г. E-mail: yurenko_alla@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Alla V. Yurenko, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: yurenko_alla@mail.ru

Для цитирования:

Юренко А.В. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме: диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.141–153. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-141-153

For citation:

Yurenko A.V. Small airway dysfunction in asthma: diagnostic, pathogenetic and therapeutic aspects. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):141–153 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-141-153

Вовлечение малых дыхательных путей легких в патогенез бронхиальной астмы (БА) в настоящее время является объектом многочисленных исследований и дискуссий [1]. В современной литературе термин «малые дыхательные пути» (МДП) используется для обозначения дыхательных путей (ДП) с внутренним диаметром ≤ 2 мм. МДП состоят из небольших проводящих (терминальных) бронхиол, респираторных бронхиол, альвеолярных протоков и характеризуются отсутствием хряща в их стенках. Они начинаются приблизительно с 8-й генерации и включают в себя проводящую зону мелких дыхательных путей и ацинарную зону (терминальные и респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы). МДП необходимы для транспортировки и обмена кислорода и углекислого газа, играют важную роль в механике легких, способствуя распределению их объемов [2].

В условиях физиологического функционирования легких МДП вносят небольшой вклад в общее сопротивление ДП. Подсчитано, что для установления изменений в них с помощью обычных тестов функции легких, например, объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), требуется обструкция 75% всех мелких дыхательных путей. МДП являются особенно уязвимыми, поскольку на их уровне может скапливаться множество частиц и инфекционных агентов, а узкий просвет повышает их восприимчивость к полной обструкции по сравнению с крупными ДП. Эти соображения объясняют, почему, во-первых, их поражение происходит при многих заболеваниях либо изолированно, либо в сочетании с аномалиями крупных дыхательных путей и альвеол, и, во-вторых, МДП представляют собой основное место ограничения воздушного потока при большинстве заболеваний дыхательных путей [3].

С нарушением функции МДП связаны клинические симптомы даже у пациентов с БА легкой степени [4]. Отмечено, что уже при легкой БА и нормальной функции внешнего дыхания (ФВД) сопротивление МДП увеличивается в 7 раз и коррелирует с уровнем бронхиальной гиперреактивности [5]. У пациентов с БА дисфункция МДП оказывает неблагоприятное влияние на функциональное состояние легких и клиническое течение заболевания [6, 7].

Комплексная оценка состояния МДП и выявление их дисфункции у пациентов с астмой с использованием различных методов в крупнейшем многоцентровом проекте ATLANTIS (AssessmenT of small Airways involvement In aSthma) показала, что МДП поражаются практически при всех степенях тяжести БА, и с прогрессированием заболевания в них наблюдается пропорционально больше структурных и функциональных нарушений [8]. В связи с этим выделяют особый клинический фенотип – «астма с функциональными признаками поражения МДП», подтвержденными результатами спирометрии, бодиплетизмографии, осциллографии, компьютерной томографии, и который,

как правило, связывают с плохим контролем заболевания. С другой стороны, нарушение функции МДП может быть чувствительным индикатором дебюта БА, а не фенотипом [9]. Однако многие вопросы диагностики дисфункции МДП при БА остаются открытыми. Физиологическая и клиническая значимость поражения МДП в начале заболевания и при легком его течении изучена недостаточно. К тому же отмечается, что нарушения проводящей функции МДП не являются облигатным признаком БА, и установление механизмов их развития имеет важное значение для уточнения стратегии контроля БА и разработки методов, направленных на их коррекцию [10].

Цель работы – обобщение имеющихся данных о механизмах развития дисфункции МДП при бронхиальной астме, методах диагностики и терапии нарушений функции МДП. Проведен поиск литературы в библиографических базах данных PubMed/MedLine, eLIBRARY, включая оригинальные исследовательские работы и обзоры. Всего проанализировано около 300 публикаций. Поиск осуществлялся по ключевым словам: малые дыхательные пути, бронхиальная астма, диагностика, воспаление, терапия. В литературный обзор включены в основном работы с 2000 по 2024 годы.

Методы диагностики поражения малых дыхательных путей

Дисфункция МДП – это сложный и незаметный признак астмы, который можно прямо или косвенно выявить с помощью комбинаций функциональных, биологических и радиологических методов исследования. Однако в настоящее время не существует единых маркеров и функциональных критериев поражения МДП [11]. Оценка и мониторинг вовлечения в патологический процесс МДП при БА является сложной задачей из-за относительной недоступности этой области легкого.

Для оценки функции МДП в клинической практике предложены различные неинвазивные методы функциональной диагностики, такие как спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллография, анализ оксида азота на выдохе, методы вымывания инертных газов, методы лучевой диагностики [12]. В данной статье освещены наиболее широко применяемые и признанные на сегодняшний день способы диагностики для выявления нарушения проводящей функции МДП.

Спирометрия

Спирометрия является наиболее широко используемым методом во всем мире для оценки ограничения воздушного потока, связанного с астмой [13]. При обструктивных нарушениях происходит снижение экспираторных потоков, патофизиологической основой которого является повышение сопротивления дыхательных путей. Для оценки тяжести обструктивных на-

рушений в крупных и средних дыхательных путях в большинстве случаев используют степень отклонения $ОФВ_1$ от должных значений, снижение соотношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [13].

Данные о чувствительности и специфичности спирометрии как метода выявления дисфункции МДП противоречивы и вызывают споры. В некоторых исследованиях для оценки МДП рекомендуют использование таких показателей, как максимальная объёмная скорость после выдоха на уровнях 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$) и 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75}$), средняя объёмная скорость в интервале выдоха от 25 % до 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$). По мнению ряда авторов, предположить наличие дисфункции МДП можно, когда два из этих трех показателей меньше 65% от прогнозируемых значений [14]. В других работах достоверность оценки этих показателей была подвергнута сомнению, поскольку на их уровень влияет обструкция более крупных бронхов и изменение объёма легких, которые не могут достоверно и чувствительно оценивать обструкцию МДП [15, 16]. К недостаткам применения $СОС_{25-75}$ можно отнести и её плохую корреляцию с параметрами легочной гиперинфляции – функциональной остаточной ёмкостью легких (ФОЕ) и долей остаточного объёма легких (ООЛ) в структуре общей ёмкости легких (ОЕЛ) [17].

Бодиплетизмография

Бодиплетизмография используется для оценки статических легочных объёмов. Данный метод позволяет исследовать ОЕЛ, бронхиальное сопротивление (Raw), ФОЕ, то есть дает возможность определять те параметры, которые нельзя получить при проведении спирометрии. Увеличение статических легочных объёмов встречается у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, у которых повышается сопротивление дыхательных путей, а, следовательно, время выдоха, что препятствует опустошению альвеол и способствует возникновению «воздушных ловушек», гиперинфляции [18].

Увеличение ФОЕ чаще всего обусловлено нарушением бронхиальной проходимости и при наличии бронхиальной обструкции свидетельствует о статической гиперинфляции легких. Одновременно с увеличением ФОЕ при гиперинфляции легких могут быть увеличены ООЛ и ОЕЛ или только ООЛ [19]. Показатели ООЛ и ООЛ/ОЕЛ рассматриваются как важные параметры наличия «воздушных ловушек» и могут использоваться для выявления дисфункции МДП. При патологии МДП просвет их сужается, вплоть до полного закрытия, что приводит к задержке воздуха в альвеолах с формированием «воздушных ловушек» и неравномерному распределению вентиляции [19, 20]. Увеличение уровня ООЛ при нормальных данных спирометрии указывает на изолированную дисфункцию МДП. Эти изменения минимально сказываются на

общем бронхиальном сопротивлении и могут длительное время не диагностироваться и не учитываться при лечении БА, что неблагоприятно влияет на клиническое течение и достижение контроля БА [20].

С помощью бодиплетизмографии измеряют уровень Raw , который рассчитывается исходя из давления газа и соотношения изменения объёма грудной клетки к потоку воздуха во рту больного. В клинической практике обычно используют общее Raw и бронхиальное сопротивление между потоками 0,5 л/с на вдохе и выдохе. Измерение этих показателей позволяет детализировать характер выявленных обструктивных нарушений на уровне первых 8–10 генераций и гораздо в меньшей степени используются в диагностике обструкции периферических ДП, что ограничивает их применение при выявлении и мониторинге заболеваний МДП [21].

Критериальными признаками дисфункции МДП, по данным бодиплетизмографии, принято считать увеличение ООЛ более 140% и доли ООЛ в структуре ОЕЛ более 125% от должных значений и признаков гиперинфляции (увеличение ФОЕ более 130% от должного) [19]. Использование комбинации ООЛ и его доли в структуре ОЕЛ считается рядом авторов более перспективным, поскольку применение каждого из этих показателей по отдельности может приводить к ложной диагностике дисфункции МДП у пациентов с объёмом легких выше среднестатистических показателей [22].

Таким образом, бодиплетизмография является важным дополнением к спирометрии, что позволяет более объективно оценивать функциональное состояние бронхолегочной системы и наличие или отсутствие нарушения функции МДП.

Методы вымывания инертным газом

Методы вымывания газа были разработаны в 1950-х годах для измерения эффективности смешивания газов в лёгких. Тесты проводятся посредством одного вдоха до уровня жизненной емкости легких (метод одиночного вдоха) или серий дыхательных циклов спокойного дыхания (метод множественного дыхания). Наиболее часто используется азот, а также другие вещества, в том числе гелий и гексафторид серы (SF_6), физические свойства которых определяют поток газа в лёгких [12].

Проведение теста вымывания газа методом однократного вдоха позволяет оценить неравномерность вентиляции в разных отделах органа, таких как верхушки и базальные отделы легких. Несмотря на свою чувствительность, он не является специфичным для диагностики патологии МДП, поскольку изменения в любом из отделов, проводящих ДП, влияют на результаты исследования [12].

Метод множественного дыхания более чувствителен для выявления нарушения функции МДП. Пациент вдыхает 100% O_2 с фиксированным дыхательным объёмом

мом и частотой дыхания, чтобы удалить азот из лёгких. Тест продолжается до тех пор, пока концентрация азота в выдыхаемом воздухе не станет меньше 1/40 от первоначальной концентрации (примерно 2%) в течение трёх последовательных вдохов. Скорость и эффективность смешивания газов определяются дыхательным объёмом, частотой дыхания и неоднородностью вентиляции. Таким образом, поддерживая частоту дыхания и дыхательный объём относительно постоянными, можно сделать выводы о неоднородности вентиляции [16]. При выполнении теста вымывания газа при множественном дыхании можно рассчитать различные показатели, однако индекс легочного клиренса (lung clearance index, LCI) является наиболее значимым и чувствительным, следовательно, наиболее широко применяемым. Индекс легочного клиренса рассчитывается как количество дыхательных циклов, необходимых для того, чтобы очистить легкие от инертного меченого газа до 1/40 от начальной концентрации по формуле $LCI = VCE/FRC$, где VCE – чистый (с коррекцией на мертвое пространство оборудования) суммарный выдыхаемый объём (то есть общая сумма объёмов выдоха при спокойном непрерывном дыхании) во время проведения теста вымывания газа методом множественного дыхания; FRC (ФОЕ) – функциональная остаточная емкость [23].

Отмечено, что показатели неоднородности вентиляции связаны с уровнем контроля над астмой, а также могут предсказывать реакцию на ингаляционную терапию [16]. Показатель LCI возрастает при увеличении степени неравномерности вентиляции. Так, например, по данным из статьи М.Х. Мустафиной и А.В. Черняк, у пациентов с БА выявлено повышение LCI при том, что исходные показатели спирометрии у них оставались в норме, что, по мнению авторов, доказывает вовлеченность МДП в патологический процесс [23].

Импульсная осциллография

Импульсная осциллография в настоящее время достаточно активно используется для диагностики дисфункции МДП при обструктивных заболеваниях легких [14, 24]. С её помощью возможно измерить общее сопротивление дыхательной системы (дыхательный импеданс, Z), которое необходимо преодолеть, чтобы подать поток осцилляций в легкие. Дыхательный импеданс представляет собой сумму следующих показателей:

- сопротивление дыхательных путей и тканей потоку (резистивное сопротивление (резистанс), R);
- сопротивление, обусловленное эластичностью легких и грудной клетки в ответ на изменения объема;
- инерционное сопротивление дыхательной системы (реактивный компонент дыхательного импеданса, X).

В клинической практике при интерпретации результатов, как правило, само значение Z не используется, внимание акцентируется на его компонентах – R и

сумме эластического и инерционного сопротивлений [14, 25].

При дисфункции МДП вентиляционная неоднородность, утолщение бронхиальной стенки вследствие воспаления приводят к повышению Z и патологическому изменению его компонентов – повышению R, его частотной зависимости (R_5-R_{20}), площади реактанса (AX) и резонансной частоты (fres), снижению реактанса (X). Изучение частотной зависимости осцилляторных параметров имеет важное значение при оценке состояния пациентов с обструктивными заболеваниями. Показано, что частотная зависимость резистанса является полезным маркером неоднородности вентиляции и предиктором обострения при БА. При частоте >5 Гц R увеличивается во время сужения просвета ДП (например, вследствие бронхоспазма), их воспаления с отеком слизистой и гиперсекрецией слизи [25]. Величина X при частоте 5 Гц (X5), как и R_5-R_{20} , часто используется в качестве признака дисфункции МДП. Значительное увеличение частотной зависимости резистанса наблюдается при тяжелой БА. Р.А. Williamson и соавторами выявлена корреляция между R_5-R_{20} и уровнем CO_{2-75} [26]. Проведенные исследования показали, что у пациентов с астмой повышенное значение R_5-R_{20} коррелирует с плохим контролем астмы и тяжестью её течения [11, 27].

Таким образом, осциллометрию можно считать альтернативным методом, поскольку при его использовании можно получить важные данные о поражении МДП у пациентов с БА.

Методы лучевой диагностики

Развитие методов лучевой диагностики позволило оценить характер патологических изменений МДП при обструктивных заболеваниях легких. Эти методы включают компьютерную томографию (КТ) высокого разрешения, магнитно-резонансную томографию с ингаляцией гиперполяризованного гелия, позитронно-эмиссионную томографию и фотонно-эмиссионную скintiграфию (последние два метода находятся в стадии экспериментального применения).

Метод компьютерной томографии высокого разрешения позволяет провести неинвазивную прямую рентгенографическую оценку просвета и толщины стенок средних и крупных ДП диаметром >2 мм [28]. Хотя пределы разрешения КТ в настоящее время не позволяют сделать прямой анализ состояния МДП, можно косвенно оценить изменения в них с помощью измерений в определённых областях. Показано, что при астме стенки бронхов, измеренные с помощью КТ, толще по сравнению со здоровыми испытуемыми. Установлено, что в данном случае увеличение толщины их стенки связано с меньшим ОФВ₁ и более высоким риском обострений [12]. Статические КТ-изображения, полученные во время выдоха, могут показывать области с низким разрешением, которые, как считается, отражают МДП [29] и коррелируют с продолжительностью

заболевания, обострениями астмы, обструкцией воздушного потока и воспалением [30].

Среди перспективных методов изучения функции МДП следует отметить магнитно-резонансную томографию во время ингаляции гиперполяризованного газа, например, гелия. Данная технология позволяет выявлять и количественно оценивать гетерогенность вентиляции и перфузии, связанные с регионарными изменениями дистальных ДП. Преимуществом этого метода является отсутствие воздействия ионизирующего излучения. Считается, что при исследовании дефекты вентиляции представляют собой области неоднородного и аномального распределения газа или воздуха и предполагается, что они соответствуют областям легкого на уровне периферических ДП [31]. Установлено, что эти нарушения, часто наблюдаемые у пациентов с астмой, обусловлены неоднородной обструкцией ДП или являются результатом их ремоделирования [32]. Показано, что дефекты вентиляции связаны с тяжестью заболевания и коррелируют со значениями СОС_{25-75} и, таким образом, могут свидетельствовать о поражении МДП [33]. Однако поляризация газа является технически сложной и дорогостоящей процедурой, поэтому данный метод пока используется лишь в единичных медицинских центрах [17].

В исследовании ATLANTIS отмечено, что не существует какого-либо одного показателя, который мог бы изолированно использоваться в качестве единственного теста для выявления нарушения функции МДП. В то же время результаты каждого исследования могут вносить свой вклад в постановку диагноза [8]. Таким образом, дисфункция МДП – это сложный и часто незаметный признак БА, её диагностические маркеры при астме изучены недостаточно, и этот вопрос требует дальнейшего изучения. Перспективными являются исследования, направленные на уточнение патогенетических механизмов, лежащих в основе развития дисфункции МДП при астме.

Патофизиологические аспекты развития дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме

Дисфункция МДП является обязательным признаком БА. Она диагностируется не у всех пациентов, особенно на ранних стадиях заболевания. В большинстве исследований показано, что от 50 до 60% пациентов демонстрировали признаки дисфункции МДП вне зависимости от степени тяжести БА, включая пациентов с нормальными показателями ОФВ_1 и отсутствием обструкции в проксимальных бронхах [34]. К примеру, по результатам ранее проведенного нами исследования, при легкой БА дисфункция МДП диагностировалась только в 18% случаев [6]. Это подтверждает мнение о том, что традиционные методы в клинических условиях не могут достоверно оценивать дисфункцию мелких дыхательных путей [34].

Среди этиологических факторов, которые могут по-

способствовать развитию бронхиальной астмы и дисфункции МДП, выделяют эндогенные и экзогенные. К эндогенным факторам относят генетическую предрасположенность к атопии и бронхиальной гиперреактивности, к экзогенным – факторы внешней среды (включая климатические – холод, влажность), аллергическую реакцию на укусы насекомых, лекарственные препараты, инфекционные агенты (преимущественно вирусные), профессиональные факторы [35].

Нарушение проходимости МДП связано с определёнными фенотипами и эндотипами астмы, такими как астма физического напряжения, ассоциированная с ожирением и ночными пробуждениями, фиксированной обструкцией, астма пожилых. Дисфункция МДП коррелирует с одышкой, плохим контролем астмы, частыми обострениями и необходимостью в более высоких дозах ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов (ИГКС) [10, 36].

Совокупный эффект патогенетических механизмов заболевания МДП, которому способствует отсутствие хрящевой поддержки, приводит к развитию классической триады патофизиологии астмы, то есть, к обструкции/закрытию ДП, неоднородности вентиляции и гиперреактивности, приводящей к ограничению воздушного потока [16]. Основными признаками развития дисфункции МДП рассматриваются изменения в различных отделах стенки малых дыхательных путей, включая повышенную выработку слизи и метаплазию бокаловидных клеток, утолщение легочного эпителия с уплотнением базальной мембраны, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечного слоя, а также изменения в составе внеклеточного матрикса [16].

Методы оценки воспалительного процесса в дыхательных путях

Известно, что в воспалительный процесс при БА вовлекаются эффекторные клетки воспаления: эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, базофилы, нейтрофилы, а также эпителиальные клетки, миоциты и фибробласты. Обычно оценка воспалительных изменений происходит с помощью эндобронхиальной биопсии и анализа бронхоальвеолярного лаважа, полученных при проведении бронхоскопии. Доступ к МДП с помощью бронхоскопических методик ограничен вследствие их малого диаметра. Тем не менее удаётся получить некоторые результаты. Например, выявлено присутствие воспалительного инфильтрата из Т-лимфоцитов и эозинофилов во всех отделах трахеобронхиального дерева у больных БА. При этом отмечается более выраженные эозинофильное воспаление, экспрессия матричной РНК интерлейкина (ИЛ) 5 в дистальных дыхательных путях, особенно у больных с так называемой ночной астмой [17].

В последние годы активно разрабатываются способы оценки воспаления в ДП при БА с использованием биомаркёров. В настоящее время применяются

такие методы, как определение оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex), определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и исследование клеточного состава и медиаторов в индуцированной мокроте. Уровень NOex у больных БА значительно повышен по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с другими заболеваниями легких, что обусловлено ростом активности индуцибельной NO-синтазы в эпителиальных клетках ДП в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов [37]. В ряде исследований продемонстрирована высокая информативность определения NOex, сравнимая с информативностью таких методов, как исследование бронхоальвеолярного лаважа и бронхиальной биопсии, традиционно считающихся «золотым стандартом» в оценке воспаления в ДП. Обычная техника измерения NOex с помощью одного постоянного респираторного потока не позволяет дифференцировать источник повышенной продукции NO: проксимальные или дистальные отделы респираторного тракта. Однако техника измерения NOex при множественных экспираторных потоках позволяет оценить альвеолярную фракцию NO, которая служит признаком воспаления в дистальном отделе легких [24].

Изучение роли цитокиновой регуляции в развитии дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме

Изучение роли цитокиновой регуляции в развитии дисфункции МДП при БА для оценки и прогноза течения заболевания является достаточно актуальным, поскольку БА относится к гетерогенным заболеваниям с разнообразными патофизиологическими механизмами. Важным аспектом является установление взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами и степенью выраженности воспаления, определяемого по уровню цитокинов в плазме крови. В развитии БА ведущая роль отводится дисбалансу Т-клеток, таких как Т-хелперы (Th) 1 и 2 типов, с преобладанием последних [38]. В ряде исследований установлено, что Th2-цитокины (ИЛ-4, -5, -9, -10, -13, -25) активизируют воспаление дыхательных путей (что наиболее характерно для аллергической БА) [39]. Эти и другие цитокины, хемокины и факторы роста, высвобождаемые воспалительными и структурными клетками дыхательных путей, играют ключевую роль в развитии ремоделирования ДП при астме [40]. Исследования причин последнего указывают на основной вклад трансформирующего фактора роста β , фактора роста эндотелия сосудов, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 в нарушении функции дыхательных путей [41].

У части пациентов с БА наблюдается низкий уровень Th2-клеток, что проявляется в клинических симптомах заболевания и обструкции ДП. БА, не связанная с Th2, встречается у значительной части пациентов и плохо поддается современным методам лечения. Её причины остаются неясными, но среди возможных на-

зывается нейтрофильное воспаление. Несколько типов клеток и цитокинов, в том числе Th1, Th17, интерферон- γ , ИЛ-6 и ИЛ-17, участвуют в механизмах не связанной с воспалением 2-го типа БА [42]. Например, ИЛ-17A способствует пролиферации фибробластов, противодействует противовоспалительной роли регуляторных Т-клеток и вызывает ремоделирование бронхов на разных уровнях [43].

Нами были определены особенности цитокинового статуса в зависимости от состояния МДП при легкой БА. У пациентов при наличии дисфункции МДП определяется ассоциация ИЛ-17A, ИЛ-6 с показателями бодиплетизмографии, указывающими на наличие «воздушных ловушек» и гиперинфляции (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ); интерферона- γ с показателями характерными для обструкции ДП (сопротивление вдоха, выдоха и общее сопротивление). Это позволяет рассматривать данные цитокины как биомаркеры формирования и прогрессирования дисфункции МДП при БА [44].

Изучение роли липидов в развитии дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме

Ключевое место в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы отводится липидам, играющим важнейшую структурную, энергетическую и сигнальную роли. Липиды чрезвычайно разнообразны по химической структуре и выполняемым ими функциям. Так, фосфолипиды и входящие в их состав полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются основными компонентами легочного сурфактанта. Модификация состава ПНЖК и изменение молекулярных видов фосфолипидов сурфактанта могут влиять на развитие БА [45]. Одним из перспективных направлений исследований представляется уточнение роли липидов в развитии функциональных нарушений МДП при БА.

Хроническое воспаление ДП регулируется сложной сетью провоспалительных (эйкозаноиды – лейкотриены, тромбоксаны), противовоспалительных и эндогенных специализированных проразрешающих медиаторов (липоксины, резолвины, протектины, ма-резины), в результате нарушения метаболизма n-3 и n-6 ПНЖК [46]. Нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, усиление образования провоспалительных дериватов является важным фактором формирования хронического воспаления, одной из причин утяжеления течения БА [47]. В частности, плазмалогены, входящие в состав сурфактанта, защищают легкие от активных форм кислорода, за счет антиоксидантной активности и могут служить потенциальными фармакологическими мишенями для улучшения функции легких у людей с астмой [48]. Одним из ведущих звеньев формирования дисфункции МДП при БА, ассоциированной с ожирением, является нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, увеличение образования воспалитель-

ных липидных медиаторов, таких как тромбоксан В2 и лейкотриен В4. Показано, что биомаркерами прогрессирования нарушения функции МДП, а, следовательно, и утяжеления течения заболевания могут быть эйкозапентаеновая кислота, соотношение ПНЖК семейства n-6 и n-3 (20:4n-6/20:5n-3) и тромбоксан В2 [49].

Одним из факторов, опосредующим изменения в дыхательных путях, является окислительный стресс. В ряде исследований установлена корреляция между показателями функции МДП и выдыхаемым 8-изопростаном, продуцируемым при перекисном окислении арахидоновой кислоты [50]. На основании измерения фракционного содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе, функциональных проб с нагрузкой и сбора фракционированного конденсата выдыхаемого воздуха с помощью капнографа в МДП выявлены более высокие уровни лейкотриена В4, чем в альвеолах и более крупных бронхах. Лейкотриен В4 оценен как маркер воспаления МДП при астме [51]. Дальнейшие исследования триггеров дисфункции МДП позволят разработать технологии прогнозирования течения и контроля БА.

Малые дыхательные пути – мишень терапевтического воздействия при бронхиальной астме

Целями лечения БА являются: минимизация нарушений и рисков, в том числе предотвращение осложнений и уменьшение хронических симптомов, включая ночные пробуждения; снижение количества госпитализаций; поддержание нормальной функции легких и активности больного; избежание нежелательных явлений на фоне лечения. Фенотипы БА с поражением МДП требуют соответствующей терапии. Поэтому оценка функции МДП у пациентов с БА может играть важную роль в терапии заболевания: с одной стороны, она позволяет контролировать терапевтическую эффективность, а с другой – помогает выбрать аэрозольную терапию [24].

Базисная терапия ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами в сочетании с длительно действующими бета-адреномиметиками

Наиболее важными факторами ингаляционных лекарственных форм, которые определяют осаждение и региональное распределение вдыхаемых частиц, являются размер частиц [2, 16]. Разработаны фармакологические препараты с мелкими частицами (<2 микрон), которые позволяют лекарственному средству достигать периферических ДП. Они улучшают состояние пациентов с дисфункцией МДП и повышают их качество жизни. К ним относится препарат с экстрамелкодисперсным распылением и фиксированной комбинацией, в состав которого входят беклометазон дипропионат и формотерол фумарат, что позволяет использовать его в

низких дозах и поддерживать режим терапии по требованию MART (Maintenance And Reliever Therapy) в соответствии с рекомендациями GINA [10].

Таргетная терапия при бронхиальной астме

В последнее десятилетие возрос клинический интерес к применению биологических препаратов при БА. Разрабатывается таргетная терапия, которая предусматривает воздействие на провоспалительные цитокины. К ним относят анти-IgE-препараты (омализумаб), анти-ИЛ-5/анти-ИЛ-5R-препараты (меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб), анти-ИЛ-4Rα-препараты (дупилумаб). Биологические препараты при БА способны улучшать функцию легких, уменьшать частоту обострений, снизить дозу или отменить прием системных глюкокортикостероидов, что позволяет повысить качество жизни пациента [52].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Учитывая, что нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, усиление образования их провоспалительных дериватов является одной из причин утяжеления течения и важным фактором формирования хронического воспаления при БА, можно предположить, что терапия, направленная на модификацию внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за воспалительную активацию клеток, позволит повысить контроль над БА и улучшить состояние ФВД. По данным биохимических и фармакологических исследований высокой аффинностью и избирательностью связывания с рецептором к цистеиниловым лейкотриенам 1-го подтипа (CysLT1), которые активно экспрессируются в фибробластах МДП, обладает монтелукаст. Это объясняет более выраженное действие антилейкотриеновых препаратов в периферических отделах легких [53]. В некоторых работах указывалось, что у пациентов с астмой пероральный прием монтелукаста улучшает функцию проксимальных и дистальных отделов легких, что коррелирует с улучшением контроля астмы [54].

Применение липидов 1-О-алкилглицериновой структуры из морских гидробионтов

Имеющиеся данные о нарушении синтеза плазмалогенов при обструктивных заболеваниях легких дают основание рассматривать данные соединения в качестве важных участников патогенеза бронхолегочных заболеваний. Группой соединений, способных влиять на обмен липидов и опосредованно на функцию легких, являются алкил-глицерины, получаемые из морских организмов. Регулируя их количество можно блокировать действие провоспалительных медиаторов через повышение уровня плазмалогенов, ингибирующих синтез ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-α, что имеет существенное значение для восстановления функциональных нарушений при БА и контроля над заболеванием [55].

Заключение

Анализ опубликованных научных работ демонстрирует ряд нерешенных вопросов диагностики и патогенетических механизмов развития дисфункции МДП. Для её оценки в клинической практике предложены различные не инвазивные методы функциональной диагностики, такие как спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллография, анализ оксида азота на выдохе, тесты вымывания инертных газов методом однократного вдоха и множественного дыхания, компьютерная томография. При этом следует отметить, что в настоящее время не существует золотого стандарта для выявления дисфункции МДП, и поэтому все параметры являются скорее ориентировочными, чем окончательными. В тоже время ранняя оценка состояния МДП, выявление триггеров и иммуно-метаболических маркеров поражения МДП дает возможность прогнозировать риск развития и прогрессирования дисфункции МДП, выбрать более точные и персонализированные подходы к лечению пациентов при любой степени тяжести БА.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Yi F., Jiang Z., Li H., Guo C., Lu H., Luo W., Chen Q., Lai K. Small airway dysfunction in cough variant asthma: prevalence, clinical, and pathophysiological features // Front. Physiol. 2022. Vol.12. Article number:761622. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.761622>
2. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы // Медицинский совет. 2017. №18. С.56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-56-60>
3. Burgel P.R., Bergeron A., de Blic J., Bonniaud P., Bourdin A., Chanez P., Chinet T., Dalphin J.C., Devillier P., Deschildre A., Didier A., Kambouchner M., Knoop C., Laurent F., Nunes H., Perez T., Roche N., Tillie-Leblond I., Dusser D. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview // Eur. Respir. Rev. 2013. Vol.22, №128. P.131–147. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001313>
4. Takeda T., Oga T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Yamaguchi M., Matsuoka H., Jinnai M., Otsuka K., Oguma T., Nakaji H., Chin K., Mishima M. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma // Respiration. 2010. Vol. 80, №2. P.120–126. <https://doi.org/0.1159/000242113>
5. Bonini M., Usmani O.S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Ther. Adv. Respir. Dis. 2015. Vol.9, №6. P.281–293. <https://doi.org/10.1177/1753465815588064>
6. King G.G., Chung L.P., Usmani O.S., Nilsen K., Thompson B.R. Improving asthma outcomes: Clinicians' perspectives on peripheral airways // J. Allergy Clin. Immunol. Glob. 2024. Vol.3, №2. Article number:100228. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100228>
7. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А. Дисфункция малых дыхательных путей и состояние легочной функции при легкой бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 78. С.76–83. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-76-83>
8. Kraft M., Richardson M., Hallmark B., Billheimer D., Van den Berge M., Fabbri L.M., Van der Molen T., Nicolini G., Papi A., Rabe K.F., Singh D., Brightling C., Siddiqui S. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study // Lancet Respir. Med. 2022. Vol.10, №7. P.661–668. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00536-1)
9. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype // Lancet Respir. Med. 2014. Vol.2, №6. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70103-1)
10. Чурюкина Э.В. Малые дыхательные пути – «молчаливая зона» или активный участник патологического процесса при бронхиальной астме? Возможности фармакологического воздействия // Фармакология & Фармакотерапия. 2022. №4. С.50–57. https://doi.org/10.46393/27132129_2022_4_50
11. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма // Практическая пульмонология. 2019. №1. С.6–14. EDN:VJVMQL.
12. McNulty W., Usmani O.S. Techniques of assessing small airways dysfunction // Eur. Clin. Respir. J. 2014. Vol.1. Article number:25898. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v1.25898>
13. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // Пульмонология. 2023. Т.33, №3. С.307–340. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
14. Pisi R., Aiello M., Frizzelli A., Feci D., Aredano I., Manari G., Calzetta L., Pelà G., Chetta A. Detection of small airway dysfunction in asthmatic patients by spirometry and impulse oscillometry system // Respiration. 2023. Vol.102,

№7. P.1–8. <https://doi.org/10.1159/000531205>

15. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma // *World Allergy Organ. J.* 2017. Vol.10, №1. Article number:20. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0153-4>

16. Toumpanakis D., Usmani O.S. Small airways in asthma: pathophysiology, identification and management // *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2023. Vol.1, №3. P.171–180. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.07.002>

17. Авдеев С.Н. Роль малых дыхательных путей при бронхиальной астме // *Пульмонология.* 2010. №6. С.87–97. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-6-87-97>

18. Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Новые подходы к дифференциальной диагностике синдромов вентиляционных нарушений // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2017. Вып.65. С.8–15. https://doi.org/10.12737/article_59aca3bd1aa8e8.39408462

19. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016. Вып.60. С.117–124. <https://doi.org/10.12737/20131>

20. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction // *Respir. Med.* 2013. Vol.107, №11. P.1667–1674. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.009>

21. Бодиплетизмография. М.: Российское респираторное общество. Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики, 2024. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/BPG_2024_draft.pdf

22. Черняк А.В., Савушкина О.И., Пашкова Т.Л., Крюков Е.В. Диагностика дисфункции малых дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Альманах клинической медицины.* 2020. Т.48, №5. С.307–315. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-019>

23. Мустафина М.Х., Черняк А.В. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания // *Практическая пульмонология.* 2014. №1. С.39–44. EDN: SEONPZ.

24. Zinellu E., Piras B., Ruzittu G.G.M., Fois S.S., Fois A.G., Pirina P. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol.20, №11. Article number:2617. <https://doi.org/10.3390/ijms20112617>

25. Кирюхина Л.Д., Черняк А.В. Осциллометрия: клиническая значимость и применение // *Пульмонология.* 2023. Т.33, №6. С.798–808. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808>

26. Williamson P.A., Clearie K., Menzies D., Vaidyanathan S., Lipworth B.J. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD // *Lung.* 2011. Vol.189, №2. P.121–129. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9275-y>

27. Abdo M., Trinkmann F., Kirsten A.M., Pedersen F., Herzmann C., von Mutius E., Kopp M.V., Hansen G., Waschki B., Rabe K.F., Watz H., Bahmer T. Small airway dysfunction links asthma severity with physical activity and symptom control // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol.9, №9. P.3359–3368.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.035>

28. Brillet P.Y., Debray M.P., Golmard J.L., Ould Hmeidi Y., Fetita C., Taillé C., Aubier M., Grenier P.A. Computed tomography assessment of airways throughout bronchial tree demonstrates airway narrowing in severe asthma // *Acad. Radiol.* 2015. Vol.22, №6. P.734–742. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.12.026>

29. Yogev D., Chatarji S., Carl L., Levy L., Goldberg T., Feinberg O., Illouz S., Spector R., Parmet Y., Tejman-Yarden S. A comparative study of CT-based volumetric assessment methods for total lung capacity with the development of an adjustment factor: incorporating VR imaging for improved accuracy // *Virtual Reality.* 2023. Vol.28, №1. Article number:2(2024). <https://doi.org/10.1007/s10055-023-00892-y>

30. King G.G., Farrow C.E., Chapman D.G. Dismantling the pathophysiology of asthma using imaging // *Eur. Respir. Rev.* 2019. Vol.28. Article number:180111. <https://doi.org/10.1183/16000617.0111-2018>

31. Roos J.E., McAdams H.P., Kaushik S.S., Driehuys B. Hyperpolarized gas MR imaging: technique and applications // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2015. Vol.23, №2. P.217–229. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2015.01.003>

32. Eddy R.L., Matheson A.M., Svenningsen S., Knipping D., Licskai C., McCormack D.G., Parraga G. Nonidentical twins with asthma: spatially matched CT airway and MRI ventilation abnormalities // *Chest.* 2019. Vol.156, №6. P.111–116. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.004>

33. van Beek E.J., Wild J.M., Kauczor H.U., Schreiber W., Mugler J.P., de Lange E.E. Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2004. Vol.20, №4. P.540–554. <https://doi.org/10.1002/jmri.20154>

34. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review // *Respir. Med.* 2016. Vol.116. P.19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>

35. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2020-2024). URL: <https://ginasthma.org>.

36. Beinart D., Goh E.S.Y., Boardman G., Chung L.P. Small airway dysfunction measured by impulse oscillometry is associated with exacerbations and poor symptom control in patients with asthma treated in a tertiary hospital subspecialist

- airways disease clinic // Front. Allergy. 2024. Vol.5. Article number:1403894. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1403894>
37. Ненашева Н.М. Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. №4. С.27–33. EDN: NCZSGZ.
38. Moldaver D.M., Larché M., Rudulier C.D. An update on lymphocyte subtypes in asthma and airway disease // Chest. 2017. Vol.151, №5. P.1122–1130. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.038>
39. Gordon E.D., Palandra J., Wesolowska-Andersen A., Ringel L., Rios C.L., Lachowicz-Scroggins M.E., Sharp L.Z., Everman J.L., MacLeod H.J., Lee J.W., Mason R.J., Matthay M.A., Sheldon R.T., Peters M.C., Nock K.H., Fahy J.V., Seibold M.A. IL1RL1 asthma risk variants regulate airway type 2 inflammation // JCI Insight. 2016. Vol.1, №14. Article number:87871. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87871>
40. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J., Liu R.M., Trevor J., Deshane J.S., Thannickal V.J. Airway remodeling in asthma // Front. Med. (Lausanne). 2020. Vol.7. Article number:191. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191>
41. Doherty T., Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma // Curr. Opin. Immunol. 2007. Vol.19, №6. P.676–680. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.017>
42. Hudey S.N., Ledford D.K., Cardet J.C. Mechanisms of non-type 2 asthma // Curr. Opin. Immunol. 2020. Vol.66. P.123–128. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.002>
43. Kudo M., Melton A.C., Chen C., Engler M.B., Huang K.E., Ren X., Wang Y., Bernstein X., Li J.T., Atabai K., Huang X., Sheppard D. IL-17A produced by $\alpha\beta$ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction // Nat. Med. 2012. Vol.18, №4. P.547–554. <https://doi.org/10.1038/nm.2684>
44. Юренко А.В., Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Ходосова К.К. Патологическая взаимосвязь системного воспаления и состояния малых дыхательных путей при легкой бронхиальной астме с ожирением // Медицинская иммунология. 2022. Т.24, №6. С.1205–1218. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PRB-2388>
45. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases // Chest. 2013. Vol.144, №6. P.1906–1912. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1944>
46. Borish L. The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for treatment // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002. Vol.88, №4 (Suppl. 1). P.16–22. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62024-843](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62024-843)
47. Денисенко Ю. К., Новгородцева Т. П., Жукова Н. В., Антонюк М. В., Лобанова Е. Г., Калинина Е. П. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания // Биомедицинская химия. 2016. Т.62, №3. С.341–347. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166203341>
48. Sordillo J.E., Lutz S.M., Kelly R.S., McGeachie M.J., Dahlin A., Tantisira K., Clish C., Lasky-Su J., Wu A.C. Plasmalogens mediate the effect of age on bronchodilator response in individuals with asthma // Front. Med. (Lausanne). 2020. Vol.7. Article number:38. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>
49. Юренко А.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Минеева Е.Е. Роль жирных кислот и липидных воспалительных медиаторов в развитии дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме, ассоциированной с ожирением // Acta Biomedica Scientifica. 2023. Т.2, №8. С.50–64. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.6>
50. Battaglia S., den Hertog H., Timmers M.C., Lazeroms S.P., Vignola A.M., Rabe K.F., Bellia V., Hiemstra P.S., Sterk P.J. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma // Thorax. 2005. №60. P.639–644. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.03527>
51. Trischler J., Müller C.M., Könitzer S., Prell E., Korten I., Unverzagt S., Lex C. Elevated exhaled leukotriene B in the small airway compartment in children with asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2015. Vol.114, №2. P.111–116. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.11.022>
52. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациента, принимающие системные глюкокортикостероиды // Медицинский совет. 2020. №17. С.9–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16>
53. Tufvesson E., Nihlberg K., Westergren-Thorsson G., Bjermer L. Leukotriene receptors are differently expressed in fibroblast from peripheral versus central airways in asthmatics and healthy controls // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2011. Vol. 85, №2. P.67–73. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.04.025>
54. Kraft M., Cairns C.B., Ellison M.C., Pak J., Irvin C., Wenzel S. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast // Chest. 2006. Vol.130, №6. P.1726–1732. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1726>
55. Denisenko Y., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Yurenko A., Gvozdenko T., Kasyanov S., Ermolenko E., Sultanov R. 1-O-alkyl-glycerols from squid berryteuthis magister reduce inflammation and modify fatty acid and plasmalogen metabolism in asthma associated with obesity // Mar. Drugs. 2023. Vol.21, №6. Article number:351. <https://doi.org/10.3390/md21060351>

REFERENCES

1. Yi F., Jiang Z., Li H., Guo C., Lu H., Luo W., Chen Q., Lai K. Small airway dysfunction in cough variant asthma:

- prevalence, clinical, and pathophysiological features. *Front. Physiol.* 2022; 12:761622. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.761622>
2. Fassakhov R.S. [Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclesonide in therapy of bronchial asthma]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2017; 18:56–60 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-56-60>
3. Burgel P.R., Bergeron A., de Blic J., Bonniaud P., Bourdin A., Chanez P., Chinet T., Dalphin J.C., Devillier P., Deschildre A., Didier A., Kambouchner M., Knoop C., Laurent F., Nunes H., Perez T., Roche N., Tillie-Leblond I., Dusser D. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22(128):131–147. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001313>
4. Takeda T., Oga T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Yamaguchi M., Matsuoka H., Jinnai M., Otsuka K., Oguma T., Nakaji H., Chin K., Mishima M. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration* 2010; 80(2):120–26. <https://doi.org/10.1159/000242113>
5. Bonini M., Usmani O.S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9(6):281–293. <https://doi.org/10.1177/1753465815588064>
6. King G.G., Chung L.P., Usmani O.S., Nilsen K., Thompson B.R. Improving asthma outcomes: clinicians' perspectives on peripheral airways. *J. Allergy Clin. Immunol. Glob.* 2024; 3(2):100228. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100228>
7. Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Gvozdenko T.A., Uksumenko A.A. [Small airways dysfunction and the state of lung function in mild asthma]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2020; 78:76–83 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-76-83>
8. Kraft M., Richardson M., Hallmark B., Billheimer D., Van den Berge M., Fabbri L.M., Van der Molen T., Nicolini G., Papi A., Rabe K.F., Singh D., Brightling C., Siddiqui S. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10(7):661–668. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00536-1)
9. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(6):497–506. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70103-1)
10. Churyukina E.V. [Small airways – a «silent zone» or an active participant in the pathological process in bronchial asthma? Possibilities of pharmacological influence]. *Farmakologiya i Farmakoterapiya* 2022; 4:50–57 (in Russian). https://doi.org/10.46393/27132129_2022_4_50
11. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N. [The lesion of small airways in patients with asthma: new data, new paradigm]. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology* 2019; 1:6–14 (in Russian).
12. McNulty W., Usmani O.S. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur. Clin. Respir. J.* 2014; 1:25898. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v1.25898>
13. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perelman Ju.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Russian Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
14. Pisi R., Aiello M., Frizzelli A., Feci D., Aredano I., Manari G., Calzetta L., Pelà G., Chetta A. Detection of small airway dysfunction in asthmatic patients by spirometry and impulse oscillometry system. *Respiration* 2023; 102(7):1–8. <https://doi.org/10.1159/000531205>
15. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10(1):20. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0153-4>
16. Toumpanakis D., Usmani O.S. Small airways in asthma: pathophysiology, identification and management. *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2023; 1(3):171–180. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.07.002>
17. Avdeev S.N. [A role of small airways in bronchial asthma]. *Russian Pulmonology* 2010; 6:87–97 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-6-87-97>
18. Kameneva M.Yu., Tishkov A.V., Trofimov V.I. [New approaches to differential diagnostics of syndromes of ventilation disorders]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2017; 65:8–15 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_59aca3bd1aa8e8.39408462
19. Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 60:117–124 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/20131>
20. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir. Med.* 2013; 107(11):1667–1674. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.009>
21. [Bodyplectisimography]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov funktsional'noy diagnostiki; 2024 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BPG_2024_draft.pdf
22. Chernyak A.V., Savushkina O.I., Pashkova T.L., Kryukov E.V. [Diagnosis of small airway dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Almanach of Clinical Medicine* 2020; 48(5):307–315 (in Russian).

<https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-019>

23. Mustafina M.H., Chernjak A.V. [Methods of washing out inert gases: significance in the diagnosis of respiratory diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology* 2014; (1):39–44 (in Russian).
24. Zinellu E., Piras B., Ruzittu G.G.M., Fois S.S., Fois A.G., Pirina P. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11):2617. <https://doi.org/10.3390/ijms20112617>
25. Kiryukhina L.D., Chernyak A.V. [Oscillometry: clinical significance and applications]. *Russian Pulmonology* 2023; 33(6):798–808 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808>
26. Williamson P.A., Clearie K., Menzies D., Vaidyanathan S., Lipworth B.J. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung* 2011; 189(2):121–129. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9275-y>
27. Abdo M., Trinkmann F., Kirsten A.M., Pedersen F., Herzmann C., von Mutius E., Kopp M.V., Hansen G., Waschki B., Rabe K.F., Watz H., Bahmer T. Small airway dysfunction links asthma severity with physical activity and symptom control. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9(9):3359–3368.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.035>
28. Brillet P.Y., Debray M.P., Golmard J.L., Ould Hmeidi Y., Fetita C., Taillé C., Aubier M., Grenier P.A. Computed tomography assessment of airways throughout bronchial tree demonstrates airway narrowing in severe asthma. *Acad. Radiol.* 2015; 22(6):734–742. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.12.026>
29. Yogeve D., Chatarji S., Carl L., Levy L., Goldberg T., Feinberg O., Illouz S., Spector R., Parmet Y., Tejman-Yarden S. A comparative study of CT-based volumetric assessment methods for total lung capacity with the development of an adjustment factor: incorporating VR imaging for improved accuracy. *Virtual Reality* 2024; 28(1):2. <https://doi.org/10.1007/s10055-023-00892-y>
30. King G.G., Farrow C.E., Chapman D.G. Dismantling the pathophysiology of asthma using imaging. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28:180111. <https://doi.org/10.1183/16000617.0111-2018>
31. Roos J.E., McAdams H.P., Kaushik S.S., Driehuys B. Hyperpolarized gas MR imaging: technique and applications. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2015; 23(2):217–229. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2015.01.003>
32. Eddy R.L., Matheson A.M., Svenningsen S., Knipping D., Licskai C., McCormack D.G., Parraga G. Nonidentical twins with asthma: spatially matched CT airway and MRI ventilation abnormalities. *Chest* 2019; 156(6):e111–e116. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.004>
33. van Beek E.J., Wild J.M., Kauczor H.U., Schreiber W., Mugler J.P., de Lange EE. Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2004; 20(4):540–554. <https://doi.org/10.1002/jmri.20154>
34. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>
35. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020–2024). Available at: <https://ginasthma.org>
36. Beinart D., Goh E.S.Y., Boardman G., Chung L.P. Small airway dysfunction measured by impulse oscillometry is associated with exacerbations and poor symptom control in patients with asthma treated in a tertiary hospital subspecialist airways disease clinic. *Front. Allergy* 2024; 5:1403894. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1403894>
37. Nenasheva N.M. [The role of small airways in bronchial asthma]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2010; 4:27–33 (in Russian).
38. Moldaver D.M., Larché M., Rudulier C.D. An update on lymphocyte subtypes in asthma and airway disease. *Chest* 2017; 151(5):1122–1130. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.038>
39. Gordon E.D., Palandra J., Wesolowska-Andersen A., Ringel L., Rios C.L., Lachowicz-Scroggins M.E., Sharp L.Z., Everman J.L., MacLeod H.J., Lee J.W., Mason R.J., Matthay M.A., Sheldon R.T., Peters M.C., Nocka K.H., Fahy J.V., Seibold M.A. IL1RL1 asthma risk variants regulate airway type 2 inflammation. *JCI Insight.* 2016; 1(14):e87871. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87871>
40. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J., Liu R.M., Trevor J., Deshane J.S., Thannickal V.J. Airway Remodeling in Asthma. *Front. Med (Lausanne)* 2020; 7:191. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191>
41. Doherty T., Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19(6):676–680. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.017>
42. Hudey S.N., Ledford D.K., Cardet J.C. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2020; 66:123–128. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.002>
43. Kudo M., Melton A.C., Chen C., Engler M.B., Huang K.E., Ren X., Wang Y., Bernstein X., Li J.T., Atabai K., Huang X., Sheppard D. IL-17A produced by $\alpha\beta$ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat. Med.* 2012; 18(4):547–554. <https://doi.org/10.1038/nm.2684>
44. Yurenko A.V., Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Khodosova K.K. [Pathophysiological relation between the systemic inflammation and the state of small airways in mild asthma with obesity]. *Medical Immunology (Russia)* 2022; 24(6):1205–1218 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PRB-2388>
45. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest* 2013; 144(6):1906–1912.

<https://doi.org/10.1378/chest.12-1944>

46. Borish L. The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(4-1):16–22. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62024-8](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62024-8)

47. Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Lobanova E.G., Kalinina E.P. [Association of fatty acid metabolism with systemic inflammatory response in chronic respiratory diseases]. *Biomedical chemistry* 2016; 62(3):341–347 (in Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20166203341>

48. Sordillo J.E., Lutz S.M., Kelly R.S., McGeachie M.J., Dahlin A., Tantisira K., Clish C., Lasky-Su J., Wu A.C. Plasmalogens mediate the effect of age on bronchodilator response in individuals with asthma. *Front. Med. (Lausanne)* 2020; 7:38. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>

49. Yurenko A.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Mineeva E.E. [The role of fatty acids and lipid inflammatory mediators in the development of small airway dysfunction in asthma complicated with obesity]. *Acta Biomedica Scientifica* 2023; 8(2):50–64 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.6>

50. Battaglia S., den Hertog H., Timmers M.C., Lazeroms S.P., Vignola A.M., Rabe K.F., Bellia V., Hiemstra P.S., Sterk P.J. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; 60:639–644. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.03527>

51. Trischler J., Müller C.M., Köntzer S., Prell E., Korten I., Unverzagt S., Lex C. Elevated exhaled leukotriene B in the small airway compartment in children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114(2):111–116. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.11.022>

52. Knayzhevskay N.P., Anaev E.Kh., Kameleva A.A., Safoshkina E.V., Kirichenko N.D. [Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids]. *Medical Council* 2020; (17):9–16 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16>

53. Tufvesson E., Nihlberg K., Westergren-Thorsson G., Bjermer L. Leukotriene receptors are differently expressed in fibroblast from peripheral versus central airways in asthmatics and healthy controls. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2011; 85(2):67–73. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.04.025>

54. Kraft M., Cairns C.B., Ellison M.C., Pak J., Irvin C., Wenzel S. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest* 2006; 130(6):1726–1732. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1726>

55. Denisenko Y., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Yurenko A., Gvozdenko T., Kasyanov S., Ermolenko E., Sultanov R. 1-O-alkyl-glycerols from squid berryteuthis magister reduce inflammation and modify fatty acid and plasmalogen metabolism in asthma associated with obesity. *Mar. Drugs* 2023; 21(6):351. <https://doi.org/10.3390/md21060351>

Информация об авторах:

Алла Валентиновна Юренко, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач-терапевт, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Author information:

Alla V. Yurenko, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Поступила 07.03.2025
Принята к печати 26.05.2025

Received March 07, 2025
Accepted May 26, 2025
