

УДК 616.248[(612.217+612.221):616-021.5(612.225+612.235)]

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-41-50

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ И ГАЗООБМЕНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ РЕАКЦИИ НА ХОЛОДОВОЙ И ОСМОТИЧЕСКИЙ СТИМУЛЫ

А.Г.Приходько¹, Ю.М.Перельман¹, Л.Г.Нахамчен¹, Н.В.Ульянычев¹, В.Ф.Ульянычева², Е.Ю.Афанасьева¹

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. Введение. Сужение дыхательных путей вследствие бронхоспазма может приводить к более выраженным нарушениям регионарной вентиляции и ограничивать газообмен у пациентов с бронхиальной астмой (БА). **Цель.** Изучить особенности механики дыхания и газообмена у больных БА с разными типами реакции на холододовый и гипоосмолярный стимулы. **Материалы и методы.** Дизайн предполагал комплексное четырёхдневное обследование 367 больных персистирующей БА с анализом базовых спирометрических показателей и их динамики на введение β_2 -агониста, после выполнения бронхопровокационных проб – изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (-20°C) (ИГХВ), ультразвуковой ингаляции дистиллированной воды (ИДВ). Оценку функции внешнего дыхания проводили с помощью бодиплетизмографии, капноволуметрии, измерения диффузионной способности лёгких. **Результаты.** Сравнительный анализ проводился после распределения больных в группы по типам реагирования на пробы ИГХВ и ИДВ. В 1 группу вошли больные с гиперреактивностью дыхательных путей на оба стимула (холододовый и осмотический); во 2 группу – больные с холододовой гиперреактивностью дыхательных путей, в 3 группу – больные с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, в 4 группу – больные, не реагировавшие на оба стимула. Больные 1 группы в меньшей степени контролировали симптомы астмы, чаще курили, имели более низкие базовые значения показателей бронхиальной проходимости и высокий прирост ОФВ₁ на ингаляцию β_2 -агониста короткого действия, у 71% больных было зарегистрировано повышенное бронхиальное сопротивление, которое у одной трети сочеталось с высоким остаточным объёмом лёгких. У этих больных была найдена тесная связь параметров капноволуметрии (dMM/dV_3) с диффузионной способностью лёгких (TL_{CO}) ($R_s=0,42$; $p<0,05$), а также с параметрами бронхиальной проходимости: ОФВ₁ ($R_s=-0,23$; $p<0,05$) и MOC_{25-75} ($R_s=-0,24$; $p<0,05$). **Заключение.** Для больных БА с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холододовый и осмотический стимулы характерны более значимые нарушения механики дыхания и газообмена, затрагивающие и периферический, и центральный отделы респираторного тракта.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холододовая гиперреактивность дыхательных путей, осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность лёгких, капноволуметрия.

PECULIARITIES OF PULMONARY MECHANICS AND GAS EXCHANGE IN ASTHMA PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF REACTION TO COLD AND OSMOTIC STIMULI

A.G.Prikhodko¹, J.M.Perelman¹, L.G.Nakhamchen¹, N.V.Ul'yanychev¹, V.F. Ul'yanycheva², E.Yu.Afanas'eva¹

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

Контактная информация

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: prih-anya@ya.ru

Correspondence should be addressed to

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: prih-anya@ya.ru

Для цитирования:

Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Нахамчен Л.Г., Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Афанасьева Е.Ю. Особенности механики дыхания и газообмена у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции на холододовый и осмотический стимулы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С. 41–50. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-41-50

For citation:

Prikhodko A.G., Perelman J.M., Nakhamchen L.G., Ul'yanychev N.V., Ul'yanycheva V.F., Afanas'eva E.Yu. Peculiarities of pulmonary mechanics and gas exchange in asthma patients with different types of reaction to cold and osmotic stimuli. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):41–50 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-41-50

675000, Russian Federation

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

SUMMARY. Introduction. The airway constriction due to bronchospasm can lead to more pronounced disturbances of regional ventilation and limit gas exchange in patients with bronchial asthma. **Aim.** To study the features of the mechanics of respiration and gas exchange in asthma patients with different types of reaction to cold and hypoosmolar stimuli. **Materials and methods.** The design involved a comprehensive four-day examination of 367 patients with persistent asthma with an analysis of the baseline spirometric parameters and their dynamics for the administration of a β_2 -agonist, after bronchoprovocation testing – isocapnic hyperventilation with cold air (-20°C) (IHCA), inhalation of ultrasonically nebulized distilled water (IDW). Lung was assessed using bodyplethysmography, capnovolumetry, measurements of the diffusion capacity of the lungs. **Results.** A comparative analysis was carried out after the distribution of patients into groups according to the types of response to the IHCA and IDW samples. Group 1 included patients with airway hyperresponsiveness to both stimuli (cold and osmotic); group 2 – patients with cold airway hyperresponsiveness, group 3 – patients with osmotic airway hyperresponsiveness, group 4 – patients who did not respond to both stimuli. The patients of group 1 controlled asthma symptoms to a lesser extent, smoked more often, had lower baseline values of bronchial patency indices and a high increase in FEV_1 per inhalation of a short-acting β_2 -agonist; in 71% of patients, increased bronchial resistance was registered, which in one third was combined with high residual volume. In these patients, a close relationship was found between the capnovolumetry indicator (dMM/dV_3) and the diffusion capacity of the lungs (TL_{CO}) ($R_s=0.42$; $p<0.05$), as well as with FEV_1 ($R_s=-0.23$; $p<0.05$) and MOC_{25-75} ($R_s=-0.24$; $p<0.05$). **Conclusion.** Asthma patients with combined airway hyperresponsiveness to cold and osmotic stimuli are characterized by more significant disturbances in the mechanics of respiration and gas exchange, affecting both the peripheral and central parts of the respiratory tract.

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, osmotic airway hyperresponsiveness, spirometry, bodyplethysmography, lung diffusion capacity, capnovolumetry.

Сужение дыхательных путей вследствие бронхоспазма и воспаления может приводить к ограничению газообмена у больных бронхиальной астмой (БА). Проведённые ранее исследования на людях и животных показали, что констрикция бронхов вызывает регионарную неравномерность вентиляции, обусловленную, в том числе, и сужением бронхов малого калибра [1]. Важным является мультифакторность причин, способных провоцировать бронхоспастическую реакцию. Выраженность последней определяется сложными взаимодействиями, включающими исходный тонус гладкой мускулатуры бронхов, степень и локализацию воспаления, механику дыхания, связанную с колебаниями в растяжимости вследствие динамических изменений в паттерне дыхания с появлением глубоких вдохов [1]. Доказано, что существует значительная регионарная гетерогенность в реакции дыхательных путей при ответе на разные провоцирующие агенты [2]. У больных БА она вызывает серьёзные вентиляционные дефекты, приводящие к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и способствующая ограничению газообмена.

Исследование воздухонаполненности лёгких методом компьютерной томографии с трёхмерной волюметрией показало, что появление у больных БА гиперреактивности дыхательных путей на холод сопровождается нарастанием гиперинфляции, увеличением неравномерности лёгочной вентиляции с превалированием в нижних зонах лёгких [3].

Цель исследования заключалась в изучении особенностей механики дыхания и газообмена у больных БА с разными типами реакции на холодовой и гипоосмолярный стимулы.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с разрешения комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД и соблюдением международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). В наблюдательном исследовании приняли участие 367 больных с диагнозом персистирующей БА [4], обоего пола, в возрасте от 18 до 60 лет, $\text{ОФВ}_1 \geq 70\%$ от должной величины на момент проведения обследования, отсутствием сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на проводимые исследования. Не включались в исследование лица с выраженной холодовой аллергией, документально подтверждённой аллергологом при накожной пробе с кубиком льда (по методике Дугласа). Все больные, участвовавшие в исследовании, знакомились с протоколом и подписывали добровольное информированное согласие. Набор больных осуществлялся в период 2012-2020 гг.

Дизайн предполагал комплексное четырёхдневное обследование больных с оценкой функции внешнего дыхания, газообмена и бронхиальной реактивности, которое включало в себя осмотр, анкетирование больных, анализ базовых спирометрических показателей и их динамику на введение β_2 -агониста, а также после выполнения бронхопровокационных проб – изокапнической гипervентиляции холодным воздухом (-20°C) (ИГХВ), ультразвуковой ингаляции дистиллированной воды (ИДВ).

Функциональные исследования проводились по единым стандартам в соответствии с существующими международными протоколами [5, 6]. Перед исследованием больных просили воздерживаться от приёма

бронхолитических препаратов, как минимум за 6-24 часов до предполагаемого тестирования.

При базовой спирометрии на аппарате Easy on PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария) анализировали ОФВ_1 , $\text{ОФВ}_{1/\text{ЖЕЛ}}$, МОС_{50} , МОС_{75} , СОС_{25-75} (в % от должного), а также изменение показателя ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{Б}}$, %) через 15 минут после ингаляции аэрозоля β_2 -агониста (salbutamol, 400 мкг). Контрольные исследования при провокации холодным воздухом или дистиллированной водой выполняли перед началом теста и после него на 1 и 5 минутах восстановительного периода [7]. Основным критерием для постановки диагноза служило падение ОФВ_1 более 10% от исходного значения на первой минуте восстановительного периода и более 15% от исходного значения на 5 минуте восстановительного периода. Для анализа спирометрических данных были использованы должные значения ECCS/EGKS для лиц европеоидной расы старше 18 лет.

При бодиплетизмографии на аппарате Power Cube BODY+ (Ganshorn, Германия) анализировали в процентах от должной величины общую емкость легких (TLC), остаточный объем легких (RV) и их соотношение (RV/TLC), общее удельное сопротивление ($s\text{Raw}_{\text{tot}}$, кПа·с), бронхиальное сопротивление вдоха (Raw_{in}), бронхиальное сопротивление выдоха (Raw_{ex}), соотношение $\text{Raw}_{\text{ex}}/\text{Raw}_{\text{in}}$. Значение $\text{Raw}_{\text{ex}}/\text{Raw}_{\text{in}}$ 2,5 и выше считали функциональным признаком потери эластичности стенки дыхательных путей вследствие эмфизематозной деструкции легких [8].

Диффузионную способность легких определяли методом одиночного вдоха с 10-секундной задержкой дыхания в конце максимального вдоха на аппарате Power Cube DIFFUSION (Ganshorn, Германия). В качестве индикаторного газа служил CO , в смесь дополнительно входили гелий (He) и воздух, содержание которых в тестовом газе находилось в пропорции: 0,28% CO ; 16,0% He, остальное воздух [9, 10]. Определяли диффузионную емкость легких по CO (TL_{CO} , ммоль/мин/кПа) и трансфер фактор для CO (K_{CO} , ммоль/мин/кПа/л). По разведению He анализировали общую емкость легких, остаточный объем легких, соотношение RV/TLC.

Объемная капнография (капноволуметрия) позволяет оценить характер элиминации CO_2 по отношению к выдыхаемому объему. С помощью капноволуметрии на аппарате SpiroScout (Ganshorn, Германия) анализировали: VD-bohr – объем мертвого пространства по Bohr (мл); VD-fow – объем мертвого пространства по Fowler (мл); $d\text{MM}/dV_2$ – изменение концентрации CO_2 к объему выдоха в 2 фазе (г/моль·л); $d\text{MM}/dV_3$ – изменение концентрации CO_2 к объему выдоха в 3 фазе (г/моль·л); V – объем выдоха, зафиксированный во время измерения (л) [10].

Статистический анализ полученного материала проводился с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [11] на основе

стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью средней арифметической, стандартной ошибки средней арифметической ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($\text{Me}(Q1; Q3)$). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили классический корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r), в случае негауссовых распределений использовали корреляцию по Спирмену. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырехпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивали с граничными значениями 3,84 для 5%-ой вероятности и 6,63 для 1%-ой вероятности нуль-гипотезы. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

После оценки реакции дыхательных путей на холодовой и осмотический триггеры больные были распределены в группы по типам реагирования на пробы ИГХВ и ИДВ. В 1 группу вошли больные с гиперреактивностью дыхательных путей на оба стимула (холодовой и осмотический), во 2 группу – больные с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, в 3 группу – больные с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, в 4 группу – больные, не реагировавшие на оба стимула (табл. 1).

Оценивая основные клинические симптомы заболевания и функцию внешнего дыхания, больные 1 группы, с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей, в меньшей степени контролировали симптомы астмы, чаще курили, имели более низкие базовые значения показателей бронхиальной проходимости и высокий прирост ОФВ_1 на ингаляцию β_2 -агониста короткого действия (табл. 2).

При анализе величин бронхиального сопротивления во всех группах наблюдали большую вариабельность значений показателей, полученных во время вдоха и выдоха (табл. 3). У 71% больных первой группы, 43% – второй ($\chi^2=10,9$; $p<0,001$), 80% – третьей ($p>0,05$) и 44% – четвертой группы ($\chi^2=11,6$; $p<0,001$) регистрировалось повышенное бронхиальное сопротивление в процессе выдоха (Raw_{ex}), превышавшее границы допустимой нормы. Увеличение сопротивления во время вдоха (Raw_{in}) у этих же больных наблюдалось реже ($p<0,05$) (рис. 1). В целом по группам сопротивление выдоха превышало сопротивление вдоха, однако соотношение $\text{Raw}_{\text{ex}}/\text{Raw}_{\text{in}}$ у обследо-

мых больных не превышало коэффициент 2,5 и, в большей степени, указывало на стенотический механизм обструкции, связанный с сужением бронхов вследствие бронхоспазма и воспаления, о чем свидетельствовал прирост $ОФВ_1$ в ответ на короткодействующий бронходилататор [12–14]. У трети больных наблюдали значимое увеличение остаточного объема лёгких, которое в ряде случаев сочеталось с повышенным R_{aw} ex (рис. 1), что свидетельствовало о нарушении механики дыхания, затрагивающем и периферический, и центральный отделы респираторного тракта [10, 12]. В большей степени это касалось больных с сочетанной реакцией на триггеры. По утверждению ряда исследователей, увеличение RV при обструкции считается

маркером закрытия дыхательных путей [6]. Мы оценили $sRaw$ tot, как один из важных показателей, наиболее чувствительных к частичной обструкции периферических дыхательных путей. Его величина в 1 группе превышала полученные значения у больных в остальных группах, что было признаком более выраженной неоднородности механических свойств лёгких, связанных с ограничением потока выдыхаемого воздуха вследствие динамического сужения бронхов и возможного экспираторного их закрытия [8]. Последнее, безусловно, служило одной из причин, приводящих к сдвигу вентиляционно-перфузионного соотношения у больных БА, которое является важным условием для нормального газообмена.

Таблица 1

Распределение больных по типам реакции на бронхопровокационные пробы

Параметр	1 группа (n=68)	2 группа (n=99)	p_{1-2}	3 группа (n=56)	p_{1-3}	4 группа (n=144)	p_{1-4}	p_{2-4}	p_{3-4}
$\Delta ОФВ_{1\text{ игхв}}, \%$	-20,6±1,0	-17,2±0,6	<0,01	-2,7±0,52	>0,05	-2,1±0,4	<0,001	<0,001	>0,05
$\Delta СОС_{25-75\text{ игхв}}, \%$	-29,7±1,8	-26,1±1,1	>0,05	-3,71±1,28	>0,05	-2,2±1,1	<0,001	<0,001	>0,05
$ОФВ_{1\text{ идв}}, \%$	-21,6±1,1	-2,0±0,44	<0,001	-18,2±1,1	<0,05	-0,3±0,45	<0,001	>0,05	<0,001
$СОС_{25-75\text{ идв}}, \%$	-28,9±1,6	-1,6±1,10	<0,001	-24,7±1,9	>0,05	2,3±1,1	<0,001	>0,05	<0,001

Примечание: p – здесь и далее значимость различий показателя между группами.

Таблица 2

Основная клиническая характеристика больных БА и базовая функция внешнего дыхания

Параметр	1 группа	2 группа	p_{1-2}	3 группа	p_{2-3}	4 группа	p_{1-4}	p_{2-4}	p_{3-4}
Возраст, лет	36,5±1,0	37,0±0,85	>0,05	37,3±1,1	>0,05	39,2±0,96	>0,05	>0,05	>0,05
Рост, см	171,0±0,8	169,3±0,7	>0,05	167,2±0,8 $p_{1-3}<0,01$	>0,05	168,7±0,7	<0,05	>0,05	>0,05
Курящие лица, % от числа больных в группе	43	28	<0,05	22 $p_{1-3}<0,01$	>0,05	22	<0,001	>0,05	>0,05
АСТ, балл	15(12;19)	17(12;21)	<0,05	15(11;18)	<0,05	18(15;23)	<0,001	0,001	<0,001
ФЖЕЛ, % долж	103,8±1,5	104,8±1,1	>0,05	101,1±1,6	>0,05	103,8±1,3	<0,001	>0,05	>0,05
$ОФВ_1$, % долж	88,2±1,6	93,5±1,1	<0,01	89,6±1,6	<0,05	97,5±1,3	<0,001	<0,05	<0,001
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	70,0±0,9	73,2±0,6	<0,01	72,2±0,8	>0,05	76,4±0,6	<0,001	<0,01	<0,001
$МОС_{50}$, % долж	58,2±2,0	65,9±1,5	<0,01	63,3±2,4	>0,05	77,4±2,0	<0,001	<0,001	<0,001
$МОС_{75}$, % долж	50,1±2,1	57,9±1,7	<0,01	53,9±2,7	>0,05	63,5±2,2	<0,001	<0,05	<0,001
$СОС_{25-75}$, % долж	59,2±2,1	65,2±1,6	<0,05	62,3±2,3	>0,05	73,3±2,2	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta ОФВ_{1\beta_2\text{-агонист}}, \%$	18,3±1,8	13,0±1,1	<0,01	14,6±1,4	>0,05	8,0±0,77	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 3

Основные параметры механики дыхания и газообмена у больных с разными типами реакции на пробы
ИГХВ и ИДВ

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Raw ex, % долж	134,5 (97,0;190,0)	98,0 (68,0;155,5) $p_{1-2}<0,01$	156,5 (107,0;234,0) $p_{2-3}<0,001$	95,0 (63,0;153,5) $p_{1-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$
Raw in, % долж	87,5 (64,5;140)	69,0 (45,9;105,5) $p_{1-2}<0,01$	102,0 (77,0;148,0) $p_{2-3}<0,001$	65,5 (45,5;113,0) $p_{1-4}<0,01$; $p_{3-4}<0,001$
sRaw tot, кПа·с	1,02 (0,75;1,49)	0,80 (0,60; 1,33) $p_{1-2}<0,05$	0,97 (0,75; 1,32) $p_{2-3}<0,05$	0,79 (0,55;1,13) $p_{1-2}<0,001$; $p_{3-4}<0,01$
TLC, % долж	110,2±1,8	112,3±1,7	104,6±2,2 $p_{1-2}<0,01$; $p_{2-3}<0,01$	110,5±1,4 $p_{3-4}<0,01$
RV, % долж	129,4±4,4	124,6±4,1	115,1±5,4; $p_{2-3}<0,05$	127,0±3,7
RV/TLC, % долж	113,5±2,9	107,3±2,5	106,6±3,5	110,4±2,2
TL _{CO} , % долж	101,7±3,0	100,8±2,96	86,4±2,4 $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$	93,1±1,5 $p_{1-4}<0,05$; $p_{2-4}<0,05$; $p_{3-4}<0,05$
K _{CO} , % долж	95,5±3,2	90,1±2,6	85,4±2,5 $p_{1-3}<0,05$	85,8±1,5 $p_{1-4}<0,01$

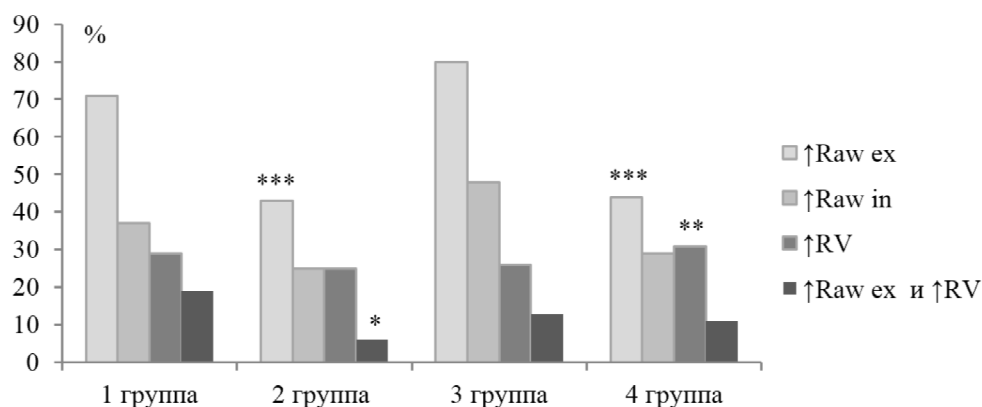


Рис. 1. Частота встречаемости повышенного бронхиального сопротивления (Raw), остаточного объёма лёгких (RV) (% от числа больных в группе).

Примечание: Звёздочка – значимость различий показателя в сравнении с 1 группой (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

Параметры диффузионной способности лёгких в группах имели нормальное распределение. Их среднegrupповые значения находились в диапазоне референсных величин, рассчитанных для здоровых лиц, и не были ниже «нормального диапазона» (НГН) [6]. Однако обращает на себя внимание, что у больных 1 и 2 групп значения TL_{CO} были несколько выше, чем у больных 3 и 4 групп. Важно учитывать, что TL_{CO} зависит как от скорости прохождения СО через альвеолярно-капиллярную мембрану, так и от функционирующего альвеолярного объёма (VA) и фактически представляет собой математическое произведение константы скорости, отражающей эффективность переноса альвеолярного монооксида углерода (K_{CO}), на альвеолярный объем [15].

Ряд исследователей говорят о высокой индивидуальной вариабельности величин TL_{CO}, K_{CO} связанных с объёмом лёгких, невентилируемым мёртвым пространством и другими причинами, которые могут привести к более низким значениям VA и TL_{CO} [9]. Действительно, нами найдена зависимость между TL_{CO} и объёмом мёртвого пространства (VD-bohr), измеренным при капноволуметрии ($r=-0,31$; $p<0,05$). С другой стороны, было показано, что при БА наблюдается увеличение K_{CO}, TL_{CO}, и одним из факторов указывается улучшение перфузии верхушек лёгких [15]. Скорее всего, этим перераспределением можно было объяснить и полученную нами у больных 1 группы обратную зависимость между повышением уровня TL_{CO} и снижением проходимости мелких бронхов (MOC₇₅)

(табл. 4). Кроме того, обращает на себя внимание связь между увеличением K_{CO} и более выраженной реакцией периферических дыхательных путей (ΔMOC_{50}) на

бронхопровокационную пробу холодным воздухом у больных, имевших холодовую гиперреактивность дыхательных путей (рис. 2).

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи у больных БА с разными типами реакции на пробы ИГХВ и ИДВ

Группа	Raw ex, % долж	sRaw tot, кПа·с	TLCO, % долж	KCO, % долж
1	$R_s = -0,25; p < 0,05$ $MOC_{50}, \text{ л/с}$ $R_s = 0,30; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} \text{ ИГХВ}$	$R_s = 0,24; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} \text{ ИГХВ}$	$r = -0,43; p < 0,05$ $MOC_{75}, \% \text{ долж}$	$R_s = -0,34; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} \text{ ИГХВ}$ $r = -0,39; p < 0,05$ $\Phi \text{ЖЕЛ}, \% \text{ долж}$
2	-	$R_s = -0,24; p < 0,05$ $ОФВ_1, \% \text{ долж}$ $R_s = 0,25; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} \text{ ИГХВ}$	-	$r = -0,37; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} \text{ ИГХВ}$ $r = -0,30; p < 0,05$ $TLC, \% \text{ долж}$
3	$R_s = -0,33; p < 0,05$ $ОФВ_1, \% \text{ долж}$ $R_s = -0,43; p < 0,01$ $MOC_{50}, \% \text{ долж}$	-	-	-
4	-	$R_s = -0,26; p < 0,01$ $MOC_{25-75}, \text{ л/с}$	$r = 0,25; p < 0,01$ $ОФВ_1, \text{ л}$	-

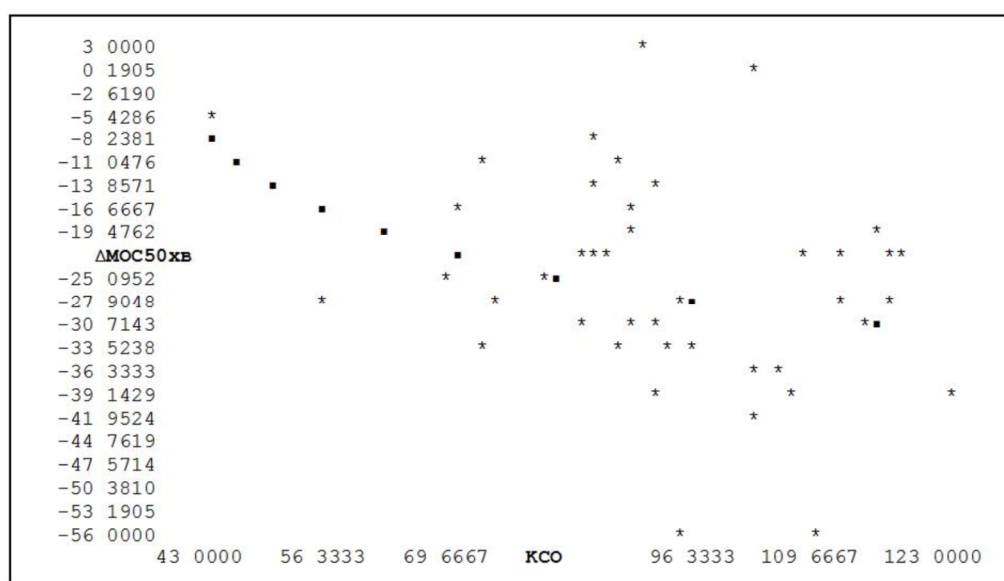


Рис. 2. Зависимость между реакцией периферических бронхов на холодный воздух ($\Delta MOC_{50}, \%$) и диффузионной способностью легких ($K_{CO}, \%$) у больных с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей.

Как известно, нарушение проходимости дыхательных путей вследствие динамической обструкции сопровождается менее эффективным смешиванием и распределением вентилируемого воздуха, появлением участков с более высокой вентиляцией либо перфузией. Безусловно, неравномерность вентиляции в большей степени присуща больным тяжелой астмой, однако, C.Kellerer et al. [16] при анализе данных капноволнометрии показали, что и у пациентов с лёгкой обструкцией дыхательных путей при наличии неоднородности распределения воздуха в разных областях

лёгкого наблюдаются разные концентрации CO_2 . При неравномерности вентиляции концентрация выдыхаемого CO_2 в альвеолярной фазе 3 возрастает, что проявляется увеличением наклона кривой вымывания CO_2 , когда эти участки последовательно опорожняются. Параллельно с увеличением наклона фазы 3 происходит сглаживание кривой бронхиальной фазы 2, в которой присутствует воздух из кондуктивной и альвеолярной зон [16, 17]. Мы также наблюдали тенденцию к увеличению альвеолярной фазы вымывания CO_2 у больных с более выраженным нарушением проходимости

мости мелких бронхов – у лиц первой группы (табл. 5), по отношению к остальным. Кроме того, у больных с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей прослеживалась тесная связь между снижением наклона кривой бронхиальной фазы (dMM/dV_2) с увеличением объёма мёртвого пространства ($VD-bohr$) ($R_s=-0,41$; $p<0,01$); параметром, отражающим изменение концентрации CO_2 к объёму выдоха в конце 3 фазы (dMM/dV_3) и TL_{CO} ($R_s=0,42$; $p<0,05$); максимальным приростом концентрации CO_2 в конце выдоха и TL_{CO} ($r=0,61$; $p<0,01$), что, безусловно, свидетельствовало о присутствующей неравномерности вентиляции и за-

интересованности в этом как крупных, так и мелких бронхов. Это подтверждается и полученными у больных 1 и 2 групп с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей корреляциями dMM/dV_3 с $ОФВ_1$ и $МОС_{25-75}$ ($R_s=-0,23$; $p<0,05$; $R_s=-0,24$; $p<0,05$, соответственно). В ранее выполненных нами работах с применением компьютерной томографии с трёхмерной волюметрией уже была показана гетерогенность бронхиальной обструкции у больных БА, которая характеризовалась зональностью, увеличением локальных участков перерастяжения эластических структур лёгких, появлением «воздушных ловушек» [3].

Таблица 5

Основные параметры капноволуметрии у больных с разными типами реакции на пробы ИГХВ и ИДВ

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
VD-bohr, мл	467,5 (405,0; 553,0)	455,0 (380,0; 548,0)	527,0 (485,0; 705,0) $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,01$	459,0 (305,0; 556,0) $p_{3-4}<0,01$
VD-fow, мл	151,5 (129,0; 165,0)	149,0 (119,5; 171,0)	153 (129,0; 173,0)	147,0 (128,0; 185,5)
dMM/dV_2 , г/моль·л	1,87 (1,55; 2,62)	1,92 (1,50; 2,45)	1,60 (1,26; 2,0) $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$	1,80 (1,45; 2,47)
dMM/dV_3 , г/моль·л	0,11 (0,07; 0,14)	0,10 (0,07; 0,15)	0,08 (0,04; 0,16)	0,08 (0,05; 0,14); $p_{1-4}<0,05$

Попутно обращает на себя внимание, что корреляционные взаимосвязи имели отношение только к реакции на холодовой стимул и превалировали у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (табл. 4). У больных 1 группы прослеживалась чёткая связь между выраженностью реакции дыхательных путей на холод ($\Delta ОФВ_{1\text{ ИГХВ}}$), степенью контроля над заболеванием (АСТ, баллы), фактором курения (ИК, пачка/лет) и диффузионной способностью лёгких (K_{CO} , %), которую можно выразить в виде регрессионного уравнения:

$$\Delta ОФВ_{1\text{ ИГХВ}} = -17,0 + 0,45^{E-01} \times АСТ - 0,72 \times ИК - 0,25^{E-01} \times K_{CO}$$

регрессия значима с вероятностью 97,31%.

Кроме того, нами была найдена тесная связь между степенью выраженности реакции на холодный воздух и дистиллированную воду на уровне мелких бронхов $\Delta МОС_{50\text{ ИГХВ}}$ и $\Delta МОС_{50\text{ ИДВ}}$ ($r=0,20$; $p<0,05$). Скорее всего, появление реакции на дистиллированную воду у больных 1 группы, наряду с другими причинами, могло служить фактором утяжеления заболевания, затрагивающим дистальные бронхи, и свидетельствовало о возможном увеличении гиперинфляции, что подтверждалось и большим числом больных с высоким бронхиальным сопротивлением в сочетании с повышенным остаточным объёмом. Заинтересованность мелких дыхательных путей у этих больных могла служить краеугольным камнем в эффективности получаемого ими лечения, что особенно важно при плохо контролируемой астме [18]. По данным ряда авторов, нарушения, затрагивающие мелкие бронхи при астме у взрослых, могут встречаться у 50-60% лиц с разной

степенью тяжести заболевания, в том числе и при лёгкой форме болезни [19], тогда как D.S.Postma et al. [20] в недавнем проспективном когортном исследовании утверждали о наличии поражения мелких дыхательных путей во всех случаях астмы. Рядом исследователей подчеркнута важность проведения дополнительных исследований для раннего выявления неравномерности вентиляции, оценки степени гиперинфляции, которая сопровождает обструкцию дыхательных путей и может служить предиктором тяжести заболевания [8]. Одним из значимых в данной ситуации факторов является реакция бронхов на констрикторные стимулы вследствие сочетанного влияния на последующий ответ. Вполне допустимо, что он будет видоизменяться и зависеть от многих причин – от значимости самого триггера, последовательности его воздействия, исходного состояния самих бронхов, их способности к сокращению, при котором часть из них может сократиться, а часть закрыться полностью [21]. Кроме того, существует концепция и об устойчивом сужении дыхательных путей при астме, которое может приводить к серьёзным осложнениям [2].

Таким образом, для больных БА с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотический стимулы характерны более значимые нарушения механики дыхания и газообмена, затрагивающие и периферический, и центральный отделы респираторного тракта. Проведённые нами исследования важны для понимания причин этих нарушений и основных механизмов, лежащих в основе их появления, чтобы получить более глубокое представление о течении болезни и путях её коррекции.

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.

Исследование проводилось без участия спонсоров
This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Phung T.-K.N., Sinclair S.E., Makena P., Molthen R.C., Waters C.M. Dynamic airway constriction in rats: heterogeneity and response to deep inspiration // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019. Vol.317, №1. P.L39–L48. doi: 10.1152/ajplung.00050.2019
2. Lutchen K.R., Paré P.D., Seow C.Y. Hyperresponsiveness: Relating the intact airway to the whole lung // *J. Physiol.* 2017. Vol.32, №4. P.322–331. doi: 10.1152/physiol.00008.2017
3. 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. №3. С.18–22.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2019). URL: <http://www.ginasthma.com>
5. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020 // *BMJ Open Respir. Res.* 2020. Vol.7, №1: e000575. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000575
6. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26. P.948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
7. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г. Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
8. Goldman M.D., Smith H.J., Ulmer W.T. Whole-body plethysmography // *Lung function testing: European Respiratory Society Monograph.* Vol.31 / R.Gosselink, H.Stam, editors. Sheffield, England: European Respiratory Society. 2005. Vol.31 (Chapter 2). P.15–43. doi: 10.1183/1025448x.00031002
9. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Hall G.L. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol.50: 1700010. doi: 10.1183/13993003.00010-2017
10. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н.Ф.Берестень, В.А.Сандрикова, С.И.Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с.
11. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
12. Кольцун С.С. Синдромологическая интерпретация бронхиальной проходимости в оценке состояния системы внешнего дыхания // *Альманах клинической медицины.* 1999. №2. С.393–405.
13. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. Л.: Медицина, 1980. 376 с.
14. Кузнецова В.К., Любимов А.Г., Скобелева И.М. Влияние динамического сжатия внутрилегочных дыхательных путей на форму петли бронхиального сопротивления неоднородных легких // *Физиология человека.* 1996. Т.22, №3. С.87–94.
15. Hughes J.M.B., Pride N.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DlCO) in relation to its Kco and Va components // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol.86, №2. P.132–139. doi: 10.1164/rccm.201112-2160CI
16. Kellerer C., Jankrift N., Jörres R.A., Klütsch K., Wagenpfeil S., Linde K., Schneider A. Diagnostic accuracy of capnovolumetry for the identification of airway obstruction – results of a diagnostic study in ambulatory care // *Respir. Res.* 2019. Vol.20, №1. Article number 92. doi: 10.1186/s12931-019-1067-1
17. Olsson K., Greiff L., Karlfors F., Johansson S., Wollmer P. Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects // *Clin. Physiol. (Oxford, England).* 1999. Vol.19, №5. P.426–432. doi: 10.1046/j.1365-2281.1999.00197.x
18. 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. doi: 10.3390/ijms20112617
19. 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. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006
20. Postma D.S., Brightling C., Baldi S., Van den Berge M., Fabbri L.M., Gagnatelli A., Papi A., Van der Molen T., F Rabe K., Siddiqui S., Singh D., Nicolini G., Kraft M., ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study // *Lancet Respir. Med.*

2019. Vol.7, №5. P.402–416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.

21. Osorio-Valencia J.S., Wongviriyawong C., Kelly V.J., Harris R.S., Venegas J.G., Elevation in lung volume and preventing catastrophic airway closure in asthmatics during bronchoconstriction // PLoS One. 2018. Vol.13, №12. e0208337. doi: 10.1371/journal.pone.0208337

REFERENCES

1. Phung T.-K.N., Sinclair S.E., Makena P., Molthen R.C., Waters C.M. Dynamic airway constriction in rats: heterogeneity and response to deep inspiration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 317(1): L39–L48. doi: 10.1152/ajplung.00050.2019
2. Lutchen K.R., Paré P.D., Seow C.Y. Hyperresponsiveness: Relating the intact airway to the whole lung. *J. Physiol.* 2017; 32(4):322–331. doi: 10.1152/physiol.00008.2017
3. Il'in A.V., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Lenshin A.V. Interrelation of patency and reactivity of small bronchi with lung hyperinflation in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2014; 3:18–22 (in Russian)
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2019). Available at: www.ginasthma.com
5. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7(1): e000575. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000575
6. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
7. 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).
8. Goldman M.D., Smith H.J., Ulmer W.T. Whole-body plethysmography. In: Gosselink R., Stam H., editors. Lung function testing: European Respiratory Society Monograph. Vol.31. Sheffield, England: European Respiratory Society; 2005; 31 (Chapter 2):15–43. doi: 10.1183/1025448x.00031002
9. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Hall G.L. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur. Respir. J.* 2017; 50:1700010. doi: 10.1183/13993003.00010-2017
10. Beresten' N.F., Sandrikova V.A., Fedorova S.I., editors. Functional diagnostics: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian).
11. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian).
12. Kol'tsun S.S. Syndromological interpretation of bronchial patency in assessing the state of the external respiratory system. *Almanakh klinicheskoy meditsiny* 1999; (2):393–405 (in Russian).
13. Shik L.L., Kanaev N.N., editors. Guidelines for Clinical Respiratory Physiology. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).
14. Kuznetsova V.K., Liubimov A.G., Skobeleva I.M. Effect of dynamic compression of intrapulmonary respiratory tracts on the shape of the loop of bronchial resistance of heterogeneous lungs. *Fiziologiya cheloveka* 1996; 22(3):87–94 (in Russian).
15. Hughes J.M.B., Pride N.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DICO) in relation to its Kco and Va components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 186(2):132–139. doi: 10.1164/rccm.201112-2160CI
16. Kellerer C., Jankrift N., Jörres R.A., Klütsch K., Wagenpfeil S., Linde K., Schneider A. Diagnostic accuracy of capnovolumetry for the identification of airway obstruction – results of a diagnostic study in ambulatory care. *Respir. Res.* 2019; 20(1):92. doi: 10.1186/s12931-019-1067-1
17. Olsson K., Greiff L., Karlefors F., Johansson S., Wollmer P. Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects. *Clin. Physiol. (Oxford, England)*. 1999; 19(5):426–432. doi: 10.1046/j.1365-2281.1999.00197.x
18. 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. doi: 10.3390/ijms20112617
19. 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. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006
20. Postma D.S., Brightling C., Baldi S., Van den Berge M., Fabbri L.M., Gagnatelli A., Papi A., Van der Molen T., F Rabe K., Siddiqui S., Singh D., Nicolini G., Kraft M., ATLANTIS study group Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7(5):402–416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9

21. Osorio-Valencia J.S., Wongviriyawong C., Kelly V.J., Harris R.S., Venegas J.G., Elevation in lung volume and preventing catastrophic airway closure in asthmatics during bronchoconstriction. *PLoS One* 2018; 13(12):e0208337. doi:10.1371/journal.pone.0208337

Информация об авторах:

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Леонид Гиршевич Нахамчен, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Николай Вячеславович Ульянычев, канд. физ.-мат. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Вера Федоровна Ульянычева, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры физики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет»; e-mail: master@amursu.ru

Евгения Юрьевна Афанасьева, младший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Author information:

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

Leonid G. Nakhamchen, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Nikolai V. Ul'yanychev, PhD (in Physics and Mathematics), Associate Professor, Leading Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Vera F. Ul'yanycheva, PhD (in Physics and Mathematics), Associate Professor, Department of Physics, Amur State University; e-mail: master@amursu.ru

Evgeniya Yu. Afanas'eva, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Поступила 07.08.2020
Принята к печати 17.08.2020

Received August 07, 2020
Accepted August 17, 2020
