

УДК 616.248(616.21/-24:616-008.6):616-073.96

DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-76-83

ДИСФУНКЦИЯ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Е.Е.Минеева, М.В.Антонюк, А.В.Юренко, Т.А.Гвозденко, А.А.Уксуменко

*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. Цель. Оценить состояние легочной функции у пациентов легкой бронхиальной астмой (БА) в зависимости от состояния малых дыхательных путей. **Материалы и методы.** В исследование включено 114 пациентов с легкой БА частично контролируемого течения (средний возраст 45,12±2,18 лет). В зависимости от состояния малых дыхательных путей (МДП) пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 94 больных БА без дисфункции МДП (82%); 2 группа – 20 больных БА с дисфункцией МДП (18%). Группу контроля составили 25 здоровых добровольцев. **Результаты.** В группе больных БА с дисфункцией МДП в сравнении со здоровыми лицами выявлено снижение практически всех показателей спирометрии, в 55% случаев диагностирована генерализованная бронхиальная обструкция. Характерным для больных БА, имеющих дисфункцию МДП, явилось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) на 16% ($p<0,001$) и Емкости вдоха (Евд.) на 14% ($p=0,005$) в сравнении с пациентами без дисфункции МДП. Данные показатели применяют для определения общей емкости легких (ОЕЛ=ЖЕЛ+ООЛ и ОЕЛ=Евд.+ФОЕ), где ООЛ – остаточный объем легких, ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких. Отсюда следует, что в случае нормальных значений ОЕЛ, по данным спирометрии при снижении ЖЕЛ можно косвенно судить об увеличении ООЛ и формировании «воздушных ловушек», при снижении Евд. – об увеличении ФОЕ и развитии гиперинфляции легких. **Заключение.** Проведенное исследование показало, что у пациентов с легкой БА дисфункция МДП диагностирована в 18% случаев, и она вносит существенный вклад в изменение легочной функции. При легкой БА дисфункция МДП у 55% больных сопровождается генерализованной бронхиальной обструкцией. При снижении ЖЕЛ и Евд. по данным спирометрии у пациентов с легкой БА можно косвенно судить о формировании «воздушных ловушек», развитии гиперинфляции легких, и, следовательно, дисфункции МДП.

Ключевые слова: бронхиальная астма, спирометрия, функция легких, бронхиальная обструкция, малые дыхательные пути.

SMALL AIRWAYS DYSFUNCTION AND THE STATE OF LUNG FUNCTION IN MILD ASTHMA

Е.Е.Mineeva, M.V.Antonyuk, A.V.Yurenko, T.A.Gvozdenko, A.A.Uksumenko

*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*

SUMMARY. Aim. To assess the state of pulmonary function in patients with mild asthma, depending on the state of the small airways. **Materials and methods.** The study included 114 patients with partially controlled mild asthma (average age 45.12±2.18 years). Depending on the state of the small airways, patients were divided into two groups: first group – 94 patients without small airways dysfunction (SAD) (82%); second group – 20 patients with SAD (18%). The control group consisted of 25 healthy volunteers. **Results.** It was found that in the group of asthma patients with SAD, in compa-

Контактная информация

Елена Евгеньевна Минеева, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, 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: elmineeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Elena E. Mineeva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of 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: elmineeva@yandex.ru

Для цитирования:

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. DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-76-83

For citation:

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. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):76–83 (in Russian). DOI: 10.36604/1998- 5029-2020-78-76-83

risson with healthy, a decrease in almost all spirometry indicators was detected, and generalized bronchial obstruction was diagnosed in 55% of cases. Characteristic of asthma patients with SAD was a decrease in the vital capacity of the lungs (VC) by 16% ($p<0.001$) and the inspiratory capacity (IC) – by 14% ($p=0.005$) in comparison with patients without SAD. These indicators are used to determine the total lung capacity ($TLC=VC+RV$ and $TLC=IC+FRC$), where RV is the residual volume, and FRC is the functional residual capacity. It follows that in the case of normal values of TLC, according to spirometry data, with a decrease in VC, it is possible to indirectly judge an increase in RV and the formation of “air traps”, with a decrease in IC – an increase in FRC and the development of hyperinflation of the lungs. **Conclusion.** The study showed that in patients with mild asthma, SAD was diagnosed in 18% of cases, and it makes a significant contribution to changes in lung function. In mild asthma, SAD is accompanied by generalized bronchial obstruction in 55% of cases. With a decrease in VC and IC according to spirometry data in patients with mild asthma, it is possible to indirectly judge the formation of “air traps”, the development of lung hyperinflation, and consequently, the small airways dysfunction.

Key words: bronchial asthma, spirometry, lung function, bronchial obstruction, small airways.

Традиционно бронхиальная астма (БА) рассматривалась как заболевание крупных и средних бронхов, однако за последнее время получены убедительные данные, свидетельствующие об активном участии малых дыхательных путей (МДП) в патогенезе астмы [1, 2]. Известно, что при БА поражаются не только центральные бронхи, но и МДП – бронхи с внутренним диаметром менее 2 мм [3].

Роль МДП в патофизиологии астмы продолжает уточняться. Первый систематический обзор литературы, выполненный O.S.Usmani et al. [4] с целью определения распространенности поражения МДП у взрослых пациентов с астмой показал, что дисфункция МДП имеется у 50-60% больных БА вне зависимости от степени тяжести заболевания, включая пациентов с нормальными показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и с отсутствием обструкции в проксимальных бронхах.

По данным литературы дисфункция МДП является у подавляющего большинства пациентов, страдающих БА, и в настоящее время рассматривается как важное патогенетическое звено данного заболевания [5]. Большая часть исследований, демонстрирующих повреждение МДП, проведена при тяжелой БА [6, 7]. Дисфункция МДП предопределяет неконтролируемое течение БА, что позволяет считать ее важной терапевтической мишенью [8]. Своевременная диагностика дисфункции МДП у больных легкой БА позволит достичь контроля данного заболевания за счет применения мелкодисперсных ингаляционных средств [9]. Оценка состояния МДП имеет важное значение, особенно на ранних стадиях заболевания при отсутствии выраженной клинической симптоматики и нахождении параметров обычных функциональных тестов в пределах нормального диапазона.

Цель исследования – оценить состояние легочной функции у пациентов с легкой БА в зависимости от состояния малых дыхательных путей.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в дизайне проспективного одноцентрового сравнительного исследования. В исследование включено 114 пациентов с БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения (средний возраст $45,12\pm 2,18$ лет). Группу контроля составили 25

добровольцев без бронхолегочной патологии, сопоставимые по полу и возрасту. Исследование осуществлено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) с одобрения локального Этического комитета на условиях добровольного информированного согласия.

Диагноз БА установлен в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА [10]. Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию фиксированной комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов в низкой дозе (будесонид 200-400 мкг/сутки) и β_2 -агонистов длительного действия.

Критерии включения в исследование: БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения, возраст от 20 до 50 лет. Критерии исключения из исследования: БА неконтролируемая, среднетяжелого и тяжелого течения, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания бронхолегочной системы, заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Клинико-лабораторное обследование проводили в соответствии со стандартами обследования пульмонологических больных. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия). По данным спирометрии оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха (Е вд.), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), процентное соотношение $ОФВ_1$ к ЖЕЛ ($ОФВ_1/ЖЕЛ$), процентное соотношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), максимальную объемную скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ ($МОС_{25}$), максимальную объемную скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$), максимальную объемную скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75}$), среднюю объемную скорость в интервале выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) до применения бронходилататора. Для исследования обратимости обструкции применяли пробу с сальбутамолем (400 мкг). С помощью бодиплетизмографии на аппарате Master Screen Body (Erich Jaeger) оценивали статические легочные объемы и емкости: функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), процентное соотношение $ООЛ/ОЕЛ$ и бронхиальное

сопротивление на вдохе (Сопр. вд.) и выдохе (Сопр. выд.).

Критерием дисфункции МДП по данным бодиплетизмографии было принято наличие «воздушных ловушек» (увеличение ООЛ более 140% и доли ООЛ в структуре ОЕЛ – более 125% от должных значений) и признаков гиперинфляции (увеличение ФОЕ более 120% от должного) [11].

При анализе параметров легочной функции использовали должные значения, рассчитанные по формулам, рекомендуемым совместным соглашением Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS) 2005 г. Результаты выражены в процентах от должного значения (полученное значение/должное значение $\times$ 100%) [12].

Для определения уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire), количество баллов от 0,75 до 1,5 свидетельствовало о частично контролируемой БА.

Полученные данные обрабатывали с использованием прикладной программы Statistica 6.1. Результаты статистической обработки представлены в виде средней арифметической (М) и ошибки среднего арифметического измерения (m). Статистическую значимость различий между группами оценивали при нормальном

распределении с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении – с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

На современном этапе нет принятого стандарта диагностики поражения МДП. В предварительных результатах международного исследования ATLANTIS указывается, что дисфункция МДП выявлена у большинства пациентов с БА. Распространенность дисфункции при астме зависела от используемых методов исследования и критериев диагностики [13]. В проведенном нами исследовании состояние МДП исследовали методом бодиплетизмографии, а дисфункцию МДП выявляли по изменению ООЛ, ФОЕ и ООЛ/ОЕЛ. По литературным данным показатели распространенности дисфункции МДП, выявленной методом плевтизмографии, варьируют от 20 до 64% [4]. В настоящем исследовании среди пациентов с легкой БА признаки дисфункции МДП, а именно «воздушные ловушки» (увеличение ООЛ более 140%, ООЛ/ОЕЛ – более 125% от должных значений) и гиперинфляция (увеличение ФОЕ более 120% от должного) выявлены у 20 пациентов (18% случаев).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных БА (n=114)

Признаки		1 группа (n=94)	2 группа (n=20)
Возраст, лет		41,81 $\pm$ 1,41	45,11 $\pm$ 4,38
Пол	мужской	35 (37%)	9 (45%)
	женский	59 (63%)	11 (55%)
Курение		11(12%)	3(15%)
Масса тела	нормальная	64 (68%)	9 (45%)
	ожирение	30 (32%)	11 (55%)
Давность заболевания	1-5 лет	52 (55%)	4 (20%)
	более 5 лет	42 (45%)	16 (80%)
Наследственность	не отягощена	38 (40%)	4(20%)
	отягощена по БА	56 (60%)	16 (80%)
Бронхиальная обструкция	нет	75 (80%)	9 (45%)
	есть	19 (20%)	11 (55%)
ACQ-5 тест		1,1 $\pm$ 0,05	1,35 $\pm$ 0,08

В зависимости от состояния МДП больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 94 пациента с БА без дисфункции МДП; 2 группа – 20 больных БА с дисфункцией МДП. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Развитие дисфункции МДП у пациентов с легкой БА (2 группа) наблюдалось преимущественно при давности заболевания более 5 лет (80% случаев) у больных с отягощенной наслед-

ственностью по БА (в 80% случаев). Пациенты с ожирением во 2 группе встречались в 55% случаев, в то время как в 1 группе только в 32% случаев. Дисфункция МДП при легкой БА практически не зависела от пола, возраста, массы тела, вредных привычек (курение) пациентов и сопровождалась бронхиальной обструкцией только в 55% случаев. По данным литературы дисфункция дистальных отделов дыха-

тельных путей у больных БА не всегда сопровождается бронхиальной обструкцией, поскольку вклад МДП в суммарное сопротивление воздушному потоку не превышает 10%. Когда просвет дыхательных путей сужается, участие МДП в повышении сопротивления существенно возрастает [14]. В нашем исследовании сопротивление в дыхательных путях было значительно повышено с преобладанием сопротивления на выдохе (табл. 2). Так, сопротивление на выдохе у больных с дисфункцией МДП по сравнению с контрольными значе-

ниями было увеличено в 1,9 раза, по сравнению с больными БА без дисфункции – в 1,5 раза; сопротивление на выдохе – в 2,9 и 1,9 раза, соответственно. В зависимости от метода исследования показатели сопротивления могут быть существенно выше. В работе E.M.Wagner et al. [15] с помощью эндобронхиальной катетеризации было выявлено, что у пациентов с легкой БА и нормальными показателями спирометрии периферическое сопротивление было повышено в 7 раз по сравнению с показателем здоровых добровольцев.

Таблица 2

Характеристика показателей ФВД у пациентов с легкой БА в зависимости от состояния МДП (М±m)

Параметры ФВД	Контрольная группа (n=25)	1 группа (n=94)	2 группа (n=20)
ЖЕЛ, % долж.	110,52±2,78	111,33±1,53	93,63±2,54 p<0,001; p ₁ <0,001
Евд., % долж.	108,28±3,61	117,21±2,74	101,04±4,92 p ₁ =0,005
ФЖЕЛ, % долж.	110,31±2,81	109,93±1,72	91,67±2,69 p<0,001; p ₁ <0,001
ОФВ ₁ , % долж.	104,45±2,31	98,92±1,52 p=0,005	75,52±4,12 p<0,001; p ₁ <0,001
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	77,57±1,48	79,48±1,28	66,72±3,12 p=0,003; p ₁ <0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	80,37±1,35	76,19±0,79 p=0,009	69,02±2,98 p=0,001; p ₁ =0,022
МОС ₂₅ , % долж.	101,03±3,74	90,76±2,65 p=0,032	52,96±6,05 p<0,001; p ₁ <0,001
МОС ₅₀ , % долж.	87,13 ±4,53	68,95±2,53 p=0,006	43,94±6,26 p<0,001; p ₁ <0,001
МОС ₇₅ , % долж.	63,21±5,42	49,56±2,31 p=0,02	32,56±7,32 p=0,001; p ₁ =0,032
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	77,67±4,43	62,52 ±2,38 p=0,003	40,77±6,28 p<0,001; p ₁ =0,002
Сопр. вдоха, кПа·с/л	0,18±0,02	0,23±0,01 p=0,031	0,35±0,06 p=0,012; p ₁ =0,053
Сопр. выдоха, кПа·с/л	0,23±0,02	0,35±0,03 p=0,001	0,67±0,14 p=0,003; p ₁ =0,034
ФОЕ, % долж.	107,02±3,24	101,35±1,85	128,37±4,45 p<0,001; p ₁ <0,001
ООЛ, % долж.	100,03±3,23	102,49±2,21	160,21±5,71 p<0,0014 p ₁ <0,001
ОЕЛ, % долж.	101,48±2,31	104,69±1,26	109,26±2,71 p=0,03
ООЛ/ОЕЛ, %	94,66±2,45	95,28±1,58	142,79± 3,56 p<0,001; p ₁ <0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; p₁ – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами.

К «фенотипу бронхиальной астмы с поражением МДП» относят больных с нормальными показателями $ОФВ_1$, дисфункцией МДП и худшим контролем заболевания [14]. Следует отметить, что в 1 группе параметры легочной функции по данным спирометрии и бодиплетизмографии находились в диапазоне должных значений (табл. 2). Тем не менее, в сравнении с контрольной группой статистически значимо были снижены показатели бронхиальной проходимости: $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ снижены на 5%, $МОС_{75}$ на 10%, $МОС_{50}$ на 21%, $МОС_{25}$ на 22% и $СОС_{25-75}$ на 20%. В 1 группе было также выявлено увеличение бронхиального сопротивления на вдохе в 1,3 раза и на выдохе в 1,5 раза по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о генерализованном нарушении бронхиальной проходимости.

В группе больных БА с дисфункцией МДП (2 группа) по данным спирометрии была выявлена легкая обструкция, которая характеризовалась снижением $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (табл. 2). В сравнении с контрольной группой данные показатели были статистически значимо снижены: $ОФВ_1$ на 28%, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ на 14%. Скоростные показатели также были статистически значимо снижены ($МОС_{25}$ на 48%, $МОС_{50}$ на 50%, $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$ на 48%). В качестве показателя обструкции дистальных дыхательных путей предлагают измерять среднюю объемную скорость потока воздуха между 25% и 75% ФЖЕЛ, т.е. в середине выдоха ($СОС_{25-75}$). Однако изменения этого параметра весьма вариабельные и зависят от выраженности обструкции центральных бронхов и объема легких [16]. Во 2 группе также выявлено статистически достоверное по сравнению с группой контроля увеличение бронхиального сопротивления на вдохе в 1,9 раза и на выдохе в 2,9 раза, что свидетельствует о генерализованной бронхиальной обструкции.

При сравнении параметров легочной функции между 1 и 2 группами (табл. 2) выявлено статистически значимое снижение практически всех показателей спирометрии у пациентов с дисфункцией МДП: ФЖЕЛ снижена на 17%, $ОФВ_1$ на 24%, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ на 16% и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ на 10%. По данным спирометрии косвенно судить о наличии признаков поражения МДП можно на основании изменения параметра ФЖЕЛ, являющегося индикатором наличия «воздушных ловушек» у больных БА [17]. ФЖЕЛ обратно коррелирует с отношением ООЛ к ОЕЛ, следовательно, уменьшение ФЖЕЛ можно рассматривать как показатель наличия «воздушных ловушек» [18]. Скоростные показатели также были статистически значимо снижены ($МОС_{25}$ на 42%, $МОС_{50}$ на 36%, $МОС_{75}$ на 34% и $СОС_{25-75}$ на 35%). Следует отметить, что $СОС_{25-75}$ является спирометрическим параметром, который наиболее часто рассматривают в качестве индикатора обструкции МДП. Однако в работе В.В. Lipworth et al. [14] не было выявлено корреляции между воспалением МДП и $СОС_{25-75}$. В нашем исследовании статистически значимое

снижение $СОС_{25-75}$ на фоне легкой обструкции дает основание согласиться с мнением о данном параметре как об одном из индикаторов обструкции МДП. Результаты исследования Н. Yuan et al. [19] позволили предложить использовать $СОС_{25-75}$ в качестве маркеров раннего поражения МДП у больных кашлевой формой БА с сохраненным $ОФВ_1$. По данным бодиплетизмографии во 2 группе выявлено увеличение бронхиального сопротивления на вдохе в 1,5 раза и на выдохе в 1,9 раз по сравнению с 1 группой.

Характерным для больных БА, имеющих дисфункцию МДП, явилось статистически достоверное снижение ЖЕЛ на 16% и Евд. на 14% в сравнении с пациентами без дисфункции. Данные показатели применяют для определения общей емкости легких ($ОЕЛ=ЖЕЛ+ООЛ$ и $ОЕЛ=Евд.+ФОЕ$). Отсюда следует, что в случае нормальных значений ОЕЛ, по данным спирометрии при снижении ЖЕЛ можно косвенно судить об увеличении ООЛ и формировании «воздушных ловушек», при снижении Евд. – об увеличении ФОЕ и развитии гиперинфляции легких. По данным литературы у больных БА общая емкость легких увеличивается, однако на начальных этапах заболевания этот показатель может находиться в пределах нормальных значений [20, 21]. В нашем исследовании ОЕЛ у всех обследуемых была в норме, но во 2 группе статистически значимо увеличилась по сравнению с группой контроля на 4,3%. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы [10]: показатель Евд. позволяет косвенно судить о величине внутригрудного объема или ФОЕ. При гиперинфляции легких Евд. снижается, при этом ОЕЛ остается в пределах нормы или увеличивается.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения поражаются как центральные бронхи, так и МДП. Дисфункция МДП диагностирована в 18% случаев, и она вносит существенный вклад в изменение легочной функции. При легкой БА дисфункция МДП в 55% случаев сопровождается генерализованной бронхиальной обструкцией и ассоциируется с отягощенной наследственностью и ожирением. При снижении ЖЕЛ, ФЖЕЛ и Евд. по данным спирометрии у пациентов с БА легкой степени тяжести можно косвенно судить о формировании «воздушных ловушек» и развитии гиперинфляции легких а, следовательно, дисфункции МДП.

Вопрос о том, является ли дисфункция МДП обязательным признаком астмы или самостоятельным ее фенотипом остается открытым и требует дальнейшего исследования. С практической точки зрения при выборе терапии важно учитывать, что дисфункция МДП может встречаться при легкой БА с частично контролируемым течением. Своевременная диагностика дисфункции МДП у больных легкой БА и применение

экстрамелкодисперсных ингаляционных средств, достигающих периферического уровня дыхательных путей, позволит достичь контроля над заболеванием.

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. Моисеев С.В. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме // Клиническая фармакология и терапия. 2012; Т.21, №5. С.5–10.
2. Ненашева Н.М. Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2010. №4. С.27–33.
3. Ненашева Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы // Фарматека. 2013. №4. С.41–46.
4. Usmani OS., 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
5. 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>
6. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А. Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Терапевтический архив. 2019. Т.91, №1. С.60–63. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000031>
7. van der Wiel E., ten Hacken N.H., Postma D.S., van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol.131, №3. P.646–657. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1567
8. Singhanian A., Rupani H., Jayasekera N., Lumb S., Hales P., Gozzard N., Davies D.E., Woelk C.H., Howarth P.H. Altered Epithelial Gene Expression in Peripheral Airways of Severe Asthma // PLoS One 2017. Vol.12, №1. e0168680. doi: 10.1371/journal.pone.0168680
9. Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г. Возможности оптимизации контроля бронхиальной астмы: малые дыхательные пути и экстрамелкодисперсные формы ингаляционных препаратов // Фарматека. 2018. №8. С.49–57. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.49-57>
10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2019). URL: <http://www.ginasthma.com>
11. 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>
12. 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, №5. P.948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
13. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма // Практическая пульмонология. 2019. №1. С.1–8.
14. 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. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1
15. Wagner E.M., Bleecker E.R., Permutt S., Liu M.C. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol.157, №2. P.447–452. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.9611043>
16. Rao D.R., Gaffin J.M., Baxi S.N., Sheehan W.J., Hoffman E.B., Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity // J. Asthma. 2012. Vol.49, №6. P.586–592. doi: 10.3109/02770903.2012.690481
17. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R., Calhoun W.J., Castro M., Comhair S.A., Chung K.F., Curran-Everett D., Dweik R.A., Fain S.B., Fitzpatrick A.M., Gaston B.M., Israel E., Hastie A., Hoffman E.A., Holguin F., Levy B.D., Meyers D.A., Moore W.C., Peters S.P., Sorkness R.L., Teague W.G., Wenzel S.E., Busse W.W. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol.185, №4. P.356–362. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1317PP>
18. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Геппе Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.Э., Фассахов Р.С., Шмелев Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа

заболевания и роли малых дыхательных путей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №2. С.15–26.

19. Yuan H., Liu X., Li L., Wang G., Liu C., Zeng Y., Mao R., Du C., Chen Z. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019. Vol.15: Article number: 41. doi: 10.1186/s13223-019-0354-1

20. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F., Curran-Everett D., Erzurum S.C., Gaston B.M., Israel E., Jarjour N.N., Moore W.C., Peters S.P., Teague W.G., Wenzel S.E. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation // *J. Appl. Physiol.* 2008. Vol.104, №2. P.394–403. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00329.2007>

21. Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №2. С.38–41.

REFERENCES

1. Moiseev S.V. Small airways in bronchial asthma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2012; 21(5):5–10. (in Russian).

2. Nenasheva N.M. The role of the small airways in bronchial asthma. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2010; 4: 27–33 (in Russian).

3. Nenasheva N.M. Current concept of phenotypes of bronchial asthma. *Farmateka* 2013; 4:41–46 (in Russian).

4. Usmani OS., 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

5. Fassakhov R.S. Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of Cyclosonide 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>

6. Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Gvozdenko T.A. Functional state of the small airways in patients with bronchial asthma associated with obesity. *Ter. Arkh.* 2019; 91(1):60–63 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000031>

7. van der Wiel E., ten Hacken N.H., Postma D.S., van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(3):646–657. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.1567

8. Singhanian A., Rupani H., Jayasekera N., Lumb S., Hales P., Gozzard N., Davies D.E., Woelk C.H., Howarth P.H. Altered Epithelial Gene Expression in Peripheral Airways of Severe Asthma. *PLoS One* 2017; 12(1):e0168680. doi: 10.1371/journal.pone.0168680

9. Sinopalnikov A.I., Belotserkovskaya Yu.G., Romanovsky A.G. Potentials for the optimizing the control of bronchial asthma: small airways and extra-fine-dispersed forms of inhalers. *Farmateka* 2018; 8:49–57 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.8.49-57>

10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2019). Available at: <http://www.ginasthma.com>

11. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (60):117–124 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/20131>

12. 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(5):948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>

13. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N. The lesion of small airways in patients with asthma: new data, new paradigm. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2019; (1):1–8 (in Russian).

14. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(6):497–506. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1

15. Wagner E.M., Bleecker E.R., Permutt S., Liu M.C. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157(2):447–452. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.9611043>

16. Rao D.R., Gaffin J.M., Baxi S.N., Sheehan W.J., Hoffman E.B., Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J. Asthma* 2012; 49(6):586–592. doi: 10.3109/02770903.2012.690481

17. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R., Calhoun W.J., Castro M., Comhair S.A., Chung K.F., Curran-Everett D., Dweik R.A., Fain S.B., Fitzpatrick A.M., Gaston B.M., Israel E., Hastie A., Hoffman E.A., Holguin F., Levy B.D., Meyers D.A., Moore W.C., Peters S.P., Sorkness R.L., Teague W.G., Wenzel S.E., Busse W.W. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185(4):356–362. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1317PP>

18. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Geppe N.A., Il'kovich M.M., Knyazheskaya N.P., Nenashva N.M., Ovcharenko S.I., Stepanyan I.E., Fassahov R.S., Shmelev E.I. Agreed recommendations on the rationale for the choice of therapy for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking into account the phenotype of the disease and the role of the small airways. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2013; (2):15–26 (in Russian).
19. Yuan H., Liu X., Li L., Wang G., Liu C., Zeng Y., Mao R., Du C., Chen Z. Clinical and pulmonary function changes in cough variant asthma with small airway disease. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15:41. doi: 10.1186/s13223-019-0354-1
20. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F., Curran-Everett D., Erzurum S.C., Gaston B.M., Israel E., Jarjour N.N., Moore W.C., Peters S.P., Teague W.G., Wenzel S.E. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104(2):394–403. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00329.2007>
21. Savushkina O.I., Chernyak A.V. The clinical application of body plethysmography. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2013; (2):38–41 (in Russian).

Информация об авторах:

Елена Евгеньевна Минеева, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, 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/0000-0002-4286-2827>; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Марина Владимировна Антоноук, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, 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/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Алла Валентиновна Юренко, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории 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

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru

Анна Анатольевна Уксуменко, аспирант лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Author information:

Elena E. Mineeva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Functional Diagnostics Doctor, Pulmonologist, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of 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/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Alla V. Yurenko, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Therapist, 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

Tatyana A. Gvozdenko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Anna A. Uksunenko, Postgraduate Student of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Поступила 30.10.2020
Принята к печати 12.11.2020

Received October 30, 2020
Accepted November 12, 2020