



Предикторы дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме

А.В. Юренко[✉], М.В. Антонюк, Е.Е. Минеева, Т.А. Гвозденко

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия

Аннотация

Цель. Выявить предикторы развития дисфункции малых дыхательных путей (МДП) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) легкой степени тяжести частично контролируемого течения.

Материалы и методы. Обследованы 114 пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения. Контрольная группа – 27 здоровых добровольцев. У всех пациентов при сборе анамнеза выявляли основные факторы риска развития БА, для определения уровня контроля над заболеванием использовали тест Asthma Control Questionnaire, проводили функциональное исследование методами спирометрии и бодиплетизмографии. Для оценки относительного риска использовался расчет отношения шансов.

Результаты. На 3 и более фактора риска указали 55% всех обследованных пациентов с БА. Бронхиальная обструкция имела место в 26,3% случаев. По данным функционального обследования пациенты разделены на 2 группы: 94 пациента без дисфункции МДП и 20 (17,5% случаев) пациентов с дисфункцией МДП. Проведена оценка значимости различий развития дисфункции МДП в зависимости от воздействия фактора риска между группами пациентов. Из основных факторов риска возникновения БА выделены наиболее негативно влияющие на развитие дисфункции МДП у пациентов. Установлено, что давность заболевания БА более 5 лет, диагностированные у пациентов признаки бронхиальной обструкции увеличивают риск развития дисфункции МДП в 4,95 и 4,83 раза соответственно, наличие внелегочных аллергических заболеваний, а именно аллергического ринита, – в 4,31 раза, крапивницы – в 3,58 раза.

Заключение. Показано, что наиболее значимыми факторами, влияющими на возникновение дисфункции МДП при БА легкой степени тяжести, являются давность заболевания БА более 5 лет, наличие у пациентов внелегочных аллергических заболеваний (аллергического ринита и крапивницы) и бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, малые дыхательные пути, факторы риска

Для цитирования: Юренко А.В., Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Гвозденко Т.А. Предикторы дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме. Терапевтический архив. 2022;94(3):389–395. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201400

ORIGINAL ARTICLE

Predictors of dysfunction of the small respiratory tract in patients with asthma

Alla V. Yurenko[✉], Marina V. Antonyuk, Elena E. Mineeva, Tatyana A. Gvozdenko

Vladivostok branch of the Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok, Russia

Abstract

Aim. To identify predictors of development of small respiratory tract (SRT) dysfunction in patients with asthma of mild severity, partially controlled course.

Materials and methods. One hundred and fourteen patients with asthma of mild severity, partially controlled course, were examined. The control group consisted of 27 healthy volunteers. The main risk factors for the development of AD were revealed by questioning in all patients, an ACQ-5 test was used to determine the level of disease control, functional research was carried out using spirometry and bodyplethysmography methods. To assess the relative risk, the odds ratio calculation was used.

Results. 55% of all examined patients with asthma indicated 3 or more risk factors. Bronchial obstruction occurred in 26.3% of cases. According to the functional examination, patients are divided into 2 groups: 94 patients without dysfunction of the SRT and 20 patients with dysfunction of the SRT (17.5% of cases). The significance of differences in the development of dysfunction of the SRT depending on the impact of the risk factor between groups of patients was assessed. Among the traditional risk factors for asthma, the most negatively affecting the development of dysfunction of the SRT in patients were identified. It has been established that the duration of asthma disease for more than 5 years, the symptoms of bronchial obstruction diagnosed in patients increase the risk of dysfunction of the SRT by 4.95 and 4.83 times, respectively, the presence of extrapulmonary allergic diseases, namely allergic rhinitis – by 4.31 times, urticaria – 3.58 times.

Conclusion. It has been shown that the most significant factors affecting the occurrence of dysfunction of the SRT in patients with asthma of mild severity are the duration of asthma for more than 5 years, the presence of extrapulmonary allergic diseases in patients (allergic rhinitis and urticaria) and bronchial obstruction in patients.

Keywords: bronchial asthma, small respiratory tract, risk factors

For citation: Yurenko AV, Antonyuk MV, Mineeva EE, Gvozdenko TA. Predictors of dysfunction of the small respiratory tract in patients with asthma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):389–395. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201400

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Юренко Алла Валентиновна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. восстановительного лечения, врач-терапевт. Тел.: +7(423)278-82-05; e-mail: yurenko_alla@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0396-6380

Антонюк Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. восстановительного лечения. ORCID: 0000-0002-2492-3198

Минеева Елена Евгеньевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог. ORCID: 0000-0002-4286-2827

Гвозденко Татьяна Александровна – проф. РАН, д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. восстановительного лечения. ORCID: 0000-0002-6413-9840

[✉]Alla V. Yurenko. E-mail: yurenko_alla@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0396-6380

Marina V. Antonyuk. ORCID: 0000-0002-2492-3198

Elena E. Mineeva. ORCID: 0000-0002-4286-2827

Tatyana A. Gvozdenko. ORCID: 0000-0002-6413-9840

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одной из важных проблем здравоохранения. Проведенные исследования REALISE (the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience) выявили низкий уровень контроля БА. Согласно полученным результатам 45% пациентов не контролировали БА и более 80% считали, что контролируют свое заболевание [1, 2].

Сегодня известно, что при БА поражаются не только центральные бронхи, но и малые дыхательные пути (МДП) – бронхи с внутренним диаметром менее 2 мм. Большая часть исследований, демонстрирующих повреждение МДП, проведена при тяжелой БА [3, 4]. Дисфункция МДП обуславливает неконтролируемое течение заболевания, поэтому ранняя диагностика этих изменений позволяет достичь быстрого контроля БА за счет эффективного воздействия на нижние отделы дыхательных путей [5, 6]. Однако дисфункция МДП выявляется не у всех пациентов с БА, особенно на ранних стадиях. Роль МДП в патофизиологии астмы продолжает уточняться. Остается неизвестным, все ли пациенты, страдающие астмой, имеют поражение МДП или существует «фенотип БА с поражением МДП» [7].

Основными факторами риска развития БА являются генетическая предрасположенность к атопии и бронхиальной гиперреактивности, пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин), ожирение, сенсбилизация к факторам окружающей среды (аллергены бытовые, эпидермальные, пищевые, растительные или пыльцевые и т.д.), инфекционные агенты (преимущественно вирусные), профессиональные факторы, табачный дым (активное и пассивное курение) и т.д. [8, 9].

Изучение состояния МДП и выделение наиболее значимых факторов риска, приводящих к развитию их дисфункции, имеет большое значение, особенно для ранних стадий БА, при отсутствии выраженной клинической симптоматики и нахождения параметров обычных функциональных тестов в пределах нормального диапазона.

Цель исследования – выявить предикторы развития дисфункции МДП у пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения.

Материалы и методы

Работа выполнена в дизайне проспективного одноцентрового сравнительного исследования в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.), с одобрения локального Биоэтического комитета Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения от 28.03.2022, протокол №3/2022, и на условиях добровольного информированного согласия.

В исследовании участвовал 141 человек. Основную группу составили 114 пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения. Из них 44 мужчины и 70 женщин, средний возраст $42,17 \pm 14,6$ года. Группу контроля составили 27 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Критерии включения: БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения, возраст от 20 до 60 лет. Критерии исключения: БА неконтролируемая, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания бронхолегочной системы, заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное и функциональное обследование в соответствии со стандартом обследования БА, а также выявлялись факторы риска

развития БА. Диагноз БА выставляли в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по БА, 2019 г. [9].

Для оценки субъективного состояния пациентов, определения уровня контроля над заболеванием использовали тест Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). Уровень контроля БА отражает выраженность симптомов астмы или насколько уменьшилась их выраженность на фоне базисной терапии. Количество баллов от 0,75 до 1,5 свидетельствовало о частично контролируемой БА [10].

При сборе анамнеза у пациентов выявляли основные факторы риска развития БА. К таковым отнесены: возраст старше 44 лет (Всемирная организация здравоохранения, 2017 г.), пол, ожирение (индекс Кетле – ИК >30 кг/м²), курение и стаж курения, отягощенная наследственность по БА, наличие аллергии (пищевая, бытовая, пыльцевая), давность заболевания БА, внелегочные проявления аллергических заболеваний (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, крапивница).

Исследование функции внешнего дыхания проводили на аппарате Master Screen Body (Германия). По данным спирометрии оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха, форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), процентное соотношение ОФВ₁ к ЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ), процентное соотношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ), максимальную объемную скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), максимальную объемную скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), максимальную объемную скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), среднюю объемную скорость в интервале выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅) до применения бронходилататора. Для исследования обратимости обструкции использовали пробу с салбутамолом (400 мкг). Согласно последним рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества абсолютное и относительное изменение (коэффициент бронходилатации) ОФВ₁ позволяют достаточно точно определить обратимость обструкции дыхательных путей. Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции короткодействующего бронходилататора коэффициент бронходилатации составляет более 12% и абсолютный прирост – более 200 мл [11]. С помощью бодиплетизмографии 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 и выдохе.

О состоянии МДП судили по показателям бодиплетизмографии (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ). Критерием дисфункции МДП по данным бодиплетизмографии 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 130% от должного) [12].

Полученные данные обрабатывали с использованием прикладной программы Statistica, версия 6.1 для Windows. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Дескриптивные статистики в тексте и **табл. 1** представлены как $M \pm SD$ (при нормальном распределении признака, где M – среднее, SD – стандартное отклонение) и $Me (H_{кв}, B_{кв})$; при распределении, не соответствующем нормальному, где Me – медиана, $H_{кв}$ – нижний

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика обследованных пациентов**Table 1. Clinical and functional characteristics of the examined patients**

Параметры	Группа контроля (n=27)	Пациенты с БА (n=114)	БА без дисфункции МДП (n=94)	БА с дисфункцией МДП (n=20)
Пол, муж/жен	12/15	44/70	35/59	9/11
Возраст, лет	38,26±10,55	42,17±14,6	41,81±13,57	45,11±19,08
Тест ACQ-5, баллы	–	1,4 (1; 1,4)	1,2 (0,8; 1,4)	1,4 (1,05; 1,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,9 (23,8; 25,8)	26 (23; 32)	26 (23; 31,18)	30,5 (23,25; 32,24)
ЖЕЛ, % от должного	108,4 (98,05; 119,7)	107,55 (98,78; 119,2)	110,95 (102,23; 120,9)	93,69 (82,28; 102,4), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> ₁ <0,001
Емкость вдоха, % от должного	108,9 (93,05; 120,05)	108,8 (94,6; 128,9)	113,2 (100,63; 130,63)	95,3 (88,2; 107,95), <i>p</i> ₁ =0,005
ФЖЕЛ, % от должного	107,4 (99,65; 119,5)	107,7 (97,48; 117,48)	110,7 (103; 120,05)	93,35 (80,58; 99,21), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> ₁ <0,001
ОФВ ₁ , % от должного	104,9 (95,05; 111,25)	96,75 (84,8; 108,08), <i>p</i> =0,022	98,95 (91,1; 110,8)	75,55 (65,28; 82,81), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> ₁ <0,001
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % от должного	75,98 (72,8; 83,27)	76,96 (69,93; 87,05)	79,03 (71,96; 88,78)	67,89 (56,97; 76,01), <i>p</i> =0,0018, <i>p</i> ₁ <0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	79,39 (74,85; 84,75)	75,77 (70,18; 79,9), <i>p</i> =0,002	76,87 (72,04; 80,45), <i>p</i> =0,012	66,69 (61,63; 74,83), <i>p</i> =0,0014, <i>p</i> ₁ =0,024
МОС ₇₅ , % от должного	96,2 (87,2; 108,3)	83,8 (64,08; 105,48), <i>p</i> <0,001	89,5 (72,05; 110,03), <i>p</i> =0,04	47,15 (30,23; 66,23), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> ₁ <0,001
МОС ₅₀ , % от должного	83,5 (66,7; 108,25)	65,5 (47; 81,9), <i>p</i> =0,022	66,9 (50,43; 84,65), <i>p</i> =0,001	31,55 (23,65; 58,28), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> ₁ <0,001
МОС ₂₅ , % от должного	50,7 (41,6; 79,15)	44,7 (31,45; 64,1), <i>p</i> =0,023	45,1 (33,73; 64,25), <i>p</i> =0,04	27,3 (16,38; 61,83), <i>p</i> =0,01, <i>p</i> ₁ =0,04
СОС ₂₅₋₇₅ , % от должного	75,9 (58,95; 92,85)	57,6 (40,6; 75,5), <i>p</i> <0,001	61,1 (45,7; 76,25), <i>p</i> =0,007	26,15 (19,83; 56,3) <i>p</i> <0,001, <i>p</i> ₁ =0,002
Сопротивление на вдохе, кПахс/л	0,17 (0,13; 0,2)	0,21 (0,1; 0,29), <i>p</i> <0,001	0,2 (0,14; 0,27)	0,3 (0,18; 0,5), <i>p</i> =0,005, <i>p</i> ₁ =0,04
Сопротивление на выдохе, кПахс/л	0,23 (0,15; 0,29)	0,29 (0,2; 0,39), <i>p</i> =0,001	0,28 (0,21; 0,35)	0,44 (0,2; 0,98), <i>p</i> =0,005, <i>p</i> ₁ =0,034
ФОЕ, % от должного	106,9 (93,85; 120,65)	104,45 (89,88; 118,6)	99,65 (88,33; 114,78)	129,4 (106,83; 146,38), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> ₁ <0,001
ООЛ, % от должного	98 (85,2; 114,1)	105,55 (91,4; 130,88)	99,95 (89,85; 112,5)	150,3 (142,28; 175,58), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> ₁ <0,001
ОЕЛ, % от должного	98 (92,25; 110,1)	105,15 (96,4; 112,75)	104,5 (96,03; 111,3)	109,05 (100,38; 115,25), <i>p</i> =0,03
ООЛ/ОЕЛ, %	91,8 (87,4; 100)	100,2 (85,85; 116,05), <i>p</i> =0,006	97,1 (81,75; 107,53)	139,25 (131,18; 147,35), <i>p</i> <0,001, <i>p</i> ₁ <0,001

Примечание: *p* – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; *p*₁ – статистическая значимость различий между группами без дисфункции МДП и с дисфункцией МДП.

квартиль, V_{kv} – верхний квартиль). Статистически значимое различие между альтернативными количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, в противном случае – с помощью критериев Манна-Уитни, Колмогорова–Смирнова, критерия χ^2 . Исследование взаимосвязи между парами признаков проводилось с помощью критерия корреляции Спирмена (*r*). Для оценки относительного риска использовался расчет отношения шансов (ОШ) и для оценки значимости ОШ – границы 95% доверительного интервала (ДИ). ОШ рассчитывалось по формуле $OШ=(ad)/(bc)$, где *a* и *b* – наличие или отсутствие фактора риска в исследуемой группе соответственно;

c и *d* – наличие или отсутствие фактора риска в контрольной группе соответственно. К числу наиболее значимых факторов отнесены информативные признаки со значением ОШ более 1,0 [13].

Результаты

Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в табл. 1. По данным спирометрии у пациентов с БА частично контролируемого течения легкой степени тяжести в сравнении с контрольной группой статистически значимо снижены показатели бронхиальной проходимости: ОФВ₁ – на 8% (*p*=0,022), ОФВ₁/ФЖЕЛ – на 5% (*p*=0,002), МОС₇₅ – на 13% (*p*<0,001), МОС₅₀ –

на 21% ($p=0,002$), МОС₂₅ – на 12% ($p=0,023$) и СОС₂₅₋₇₅ – на 24% ($p<0,001$). По данным бодиплетизмографии у пациентов с легкой БА по сравнению с контролем выявлено статистически значимое увеличение бронхиального сопротивления на вдохе на 24% ($p=0,05$) и на выдохе на 26% ($p=0,03$), что характерно для проксимальной бронхиальной обструкции, а также показателя процентного соотношения ООЛ/ОЕЛ на 9% ($p=0,006$), свидетельствующее о поражении МДП. При этом бронхиальная обструкция имела место только у 30 (26,3%) пациентов.

Среди обследованных пациентов с БА легкой степени тяжести возраст старше 44 лет имели 43% обследованных, женщины составили 70% (табл. 2). Ожирение (ИК >30 кг/м²) выявлено в 41% случаев. На момент включения в исследование давность БА более 5 лет имели 58% пациентов, отягощенную наследственность по БА отмечали 58% пациентов. Из аллергологического анамнеза преобладание сенсibilизации к бытовым аллергенам отмечали 62% и пылевые аллергены – 63% обследованных. Внелегочные проявления аллергии выявлены у 61%, при этом аллергический ринит отмечал 41%, аллергический конъюнктивит – 8,8%, крапивницу – 11,4% пациентов. Следует отметить, что 55% пациентов имели 3 и более фактора риска.

Дисфункция МДП выявлена у 20 (17,5% случаев) пациентов с легкой БА. Медиана суммарного балла теста АСQ-5 у пациентов с дисфункцией на момент включения составила 1,4 (1,15; 1,5), у пациентов без дисфункции – 1,2 (0,8; 1,4); см. табл. 1.

Анализ основных факторов риска показал отличия в частоте их встречаемости в зависимости от состояния МДП (см. табл. 2). Пациенты с БА, не имеющие дисфункции МДП, чаще указывали на непродолжительный анамнез до 5 лет (55%), отягощенную наследственность по БА (60%), аллергию на бытовые (64%) и пылевые факторы (51%), аллергический ринит (35%). Преимущественно – женщины (63%), при этом в возрасте старше 44 лет – только 39%. Стоит отметить, что у этих пациентов в большинстве (80%) случаев отсутствовали признаки бронхиальной обструкции.

У пациентов с БА и дисфункцией МДП (см. табл. 2) наиболее существенными оказались такие факторы, как ожирение (55% случаев), давность заболевания БА более 5 лет (80% случаев), отягощенная наследственность по БА (80% случаев), аллергия бытовая и пылевая (по 75% случаев), аллергический ринит встречался у 70% пациентов. Бронхиальная обструкция в этой группе выявлена лишь в 55% случаев, в то время как в 45% случаев бронхиальная проходимость оставалась в пределах нормы.

Проведена оценка значимости различий исхода (развитие дисфункции МДП) в зависимости от воздействия фактора риска по критерию χ^2 между группами пациентов с дисфункцией МДП и без нее. Статистически значимыми явились давность заболевания более 5 лет ($\chi^2_1=8,231$ при $p=0,005$), наличие внелегочных проявлений аллергии по типу аллергического ринита ($\chi^2_1=8,287$, при $p=0,004$) и крапивницы ($\chi^2_1=4,438$, при $p=0,036$), наличие бронхиальной обструкции ($\chi^2_1=10,292$, при $p=0,002$).

В корреляционном анализе учитывались как критериальные показатели дисфункции МДП (ООЛ, ФОВ, ООЛ/ОЕЛ), так и показатели, отражающие бронхиальную проходимость и, по данным литературы, косвенно свидетельствующие о состоянии МДП (ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅) [14]. Установленные ассоциативные связи между показателями спирометрии, бодиплетизмографии и факторами риска представлены в табл. 3. На уровне ФЖЕЛ и ОФВ₁ в равной степени оказывает влияние давность анамнеза БА, в то время как

Таблица 2. Распределение факторов риска у пациентов с БА

Table 2. Distribution of risk factors in patients with bronchial asthma (BA)

Параметры	Пациенты с БА (n=114)	БА без дисфункции МДП (n=94)	БА с дисфункцией МДП (n=20)
Возраст ≥ 44 лет, абс. (%)	49 (43)	37 (39)	8 (40)
ИК, кг/м ²	26 (23; 32)	26 (23; 31,18)	30,5 (23,25; 32,24)
ИК ≥ 30 кг/м ² , абс. (%)	41 (36)	30 (32)	11 (55)
Пол, абс. (%):			
а) муж.	44 (39)	35 (37)	9 (45)
б) жен.	70 (61)	59 (63)	11 (55)
Давность заболевания БА, абс. (%):			
а) 1–5 лет	56 (49)	52 (55)	4 (20)
б) более 5 лет	58 (51)	42 (45)	16 (80), ($\chi^2_1=8,251$, $p=0,005$)
Курение, абс. (%)	24 (21)	20 (21)	4 (20)
Индекс курящего человека (пачко-лет)	4,0 (2,58; 6,13)	4,02 (3,03; 5,64)	4,6 (3,63; 6,15)
Наследственность, абс. (%):			
а) не отягощена	39 (34)	38 (40)	4 (20)
б) отягощена по БА	76 (66)		16 (80)
Вид аллергии, абс. (%):			
а) бытовая	75 (66)	60 (64)	15 (75)
б) пылевая	63 (55)		15 (75)
в) пищевая	25 (22)	18 (19)	7 (35)
Внелегочная аллергия, абс. (%):			
а) аллергический ринит	47 (41)	33 (35)	14 (70), ($\chi^2_1=8,287$, $p=0,004$)
б) аллергический конъюнктивит	10 (8,8)	7 (7)	3 (15)
в) крапивница	13 (11,4)	8 (9)	5 (25), ($\chi^2_1=4,438$, $p=0,036$)
Бронхиальная обструкция, абс. (%):			
а) нет	84 (74)	75 (80)	9 (45)
б) есть	30 (26)	19 (20)	11 (55), ($\chi^2_1=10,272$, $p=0,002$)

Примечание. Критерий χ^2_1 – критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска между группами больных БА с дисфункцией МДП и без дисфункции.

показатель СОС₂₅₋₇₅ имеет прямую корреляционную зависимость с такими факторами риска, как наследственность, давность БА, курение, стаж курения, сенсibilизация к внешним факторам (преимущественно бытовая и пищевая

Таблица 3. Взаимосвязи между основными показателями дисфункции МДП (%) и факторами риска у пациентов с БА (корреляция Спирмена, r)**Table 3. Relationships between the main indicators of small airway dysfunction and risk factors in patients with BA (Spearman correlation, r)**

	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	СОС ₂₅₋₇₅	ФОЕ	ООЛ	ОЕЛ	ООЛ/ОЕЛ
ИК			-0,43, $p < 0,001$	-0,22, $p = 0,020$			
Возраст					0,27, $p = 0,003$	0,29, $p = 0,002$	0,20, $p = 0,030$
Пол						0,22, $p = 0,020$	
Тест АСQ-5				0,27, $p = 0,004$			
Наследственность			-0,25 $p = 0,009$		0,23, $p = 0,015$		0,21, $p = 0,028$
Давность БА	- 0,23, $p = 0,013$	-0,23, $p = 0,013$	-0,30, $p = 0,001$				0,20, $p = 0,031$
Курение			-0,20, $p = 0,034$				
Стаж курения			-0,22, $p = 0,024$				
Аллергия бытовая и пищевая			0,21, $p = 0,025$				
Внелегочные проявления аллергии (аллергический ринит)					0,24, $p = 0,011$		0,24, $p = 0,010$

Примечание. Приведены только статистически значимые корреляционные связи между показателями при $p < 0,05$.

Таблица 4. Факторы риска развития дисфункции МДП при БА (показатели ОШ и их 95% ДИ)**Table 4. Risk factors for small airway dysfunction in BA (odds ratios and their 95% confidence intervals)**

Факторы риска	Показатель ОШ	ДИ 95%
Давность заболевания более 5 лет	4,952	1,539–15,936
Аллергический ринит	4,313	1,515–12,276
Крапивница	3,583	1,032–12,441
Бронхиальная обструкция	4,825	1,749–13,308

Примечание. Приведены только статистически значимые связи между факторами и исходом (ДИ не менее 1).

аллергия). Установлены ассоциативные связи между показателем ФОЕ и ИК, тестом АСQ-5. Выявлена прямая связь между параметрами ООЛ, ООЛ/ОЕЛ и возрастом, полом, наследственностью, внелегочными проявлениями аллергии (преимущественно аллергический ринит). Кроме того, уровень ООЛ/ОЕЛ имеет прямую корреляционную зависимость с давностью анамнеза БА, а показатель ОЕЛ имеет прямую корреляцию с возрастом и полом. Выявлена также прямая ассоциативная связь между уровнем контроля БА (тест АСQ-5) и ФОЕ.

Для выявления среди основных факторов риска развития БА наиболее негативно влиявших на развитие дисфункции МДП у пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения рассчитывали ОШ (табл. 4). Выделены значения ОШ статистически значимые, при которых ДИ 95% не включает 1, значения его

нижней и верхней границ больше 1. Это значение ОШ для таких факторов, как давность заболевания (ОШ 4,952), наличие бронхиальной обструкции (ОШ 4,825), наличие у пациентов аллергического ринита (ОШ 4,313) и крапивницы (ОШ 3,583).

Обсуждение

В настоящее время предикторы развития дисфункции МДП до конца не ясны. Следует отметить, что на современном этапе отсутствуют универсальные методы оценки периферических дыхательных путей и дистальных отделов легких в целом при БА. В настоящем исследовании дисфункцию МДП диагностировали по данным бодиплетизмографии (увеличение ООЛ более 140%, ООЛ/ОЕЛ более 125%, ФОЕ более 120% от должных значений). Показатели распространенности дисфункции МДП в зависимости от используемого метода и критериев существенно варьируют. Методом бодиплетизмографии дисфункция МДП при БА диагностируется, по данным литературы, от 20 до 64% случаев [15]. Среди обследованных больных БА легкой степени тяжести дисфункция МДП имела место в 17,5% случаев. Ряд авторов выделяют фенотип «БА с поражением МДП», к которому относят больных с нормальными показателями ОФВ₁, дисфункцией МДП и худшим контролем БА [16]. У обследованных больных БА с дисфункцией МДП снижение ОФВ₁ до 75,55% от должного указывало на легкую степень обструкции (см. табл. 1). Однако признаки бронхиальной обструкции выявлены лишь у 1/2 (55%) пациентов, в то время как в 45% случаев бронхиальная проходимость у больных легкой БА с дисфункцией МДП не нарушена (см. табл. 2). Это согласуется с литературными данными [17].

Для установления основных факторов, влияющих на развитие дисфункции МДП, кроме критерияльных признаков дисфункции (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ) анализировались

также показатели спирометрии, позволяющие косвенно судить о состоянии МДП. Достаточно убедительным индикатором наличия «воздушных ловушек» у больных БА является изменение показателя ФЖЕЛ, который коррелирует с показателем ООЛ/ОЕЛ, и уменьшение ФЖЕЛ некоторыми авторами рассматривается как показатель «воздушных ловушек» [14, 18]. Показатель SOC_{25-75} , отражающий обструкцию бронхов, часто рекомендуют применять в качестве индикатора обструкции МДП [19]. В проведенном исследовании у пациентов с частично контролируемой БА легкой степени показатель ФЖЕЛ находился в отрицательной корреляционной зависимости от давности заболевания. Наибольшее количество ассоциативных связей с факторами риска имел показатель SOC_{25-75} , косвенно указывающий на наличие дисфункции МДП. У пациентов с БА легкой степени тяжести SOC_{25-75} зависела от таких факторов риска, как отягощенная наследственность, давность заболевания БА, курение и стаж курения, сенсibilизация (бытовая и пищевая аллергия), индекс массы тела. Полученные данные согласуются с данными литературы, продемонстрировавшими факторы, влияющие на достижение контролируемого течения БА [20].

Некоторые отличия имел спектр факторов, коррелирующих с показателями бодиплетизмографии, непосредственно указывающих на наличие дисфункции МДП при БА. Так, ФОЕ отрицательно коррелировала только с ИК (-0,22; $p=0,020$). Поскольку у обследованных пациентов ИК составлял 26 (23; 32) кг/м², выявленная зависимость указывает, что легочная гиперинфляция развивается уже при избыточной массе тела и ожирении 1-й степени. В литературе имеются сведения, что снижение уровня ФОЕ обнаруживается даже при незначительном увеличении массы тела, что может быть связано с изменением баланса давления из-за скопления жировой ткани вокруг грудной клетки и брюшной полости [21]. Среди показателей-индикаторов «воздушных ловушек» наибольшую диагностическую значимость имеет изменение структуры легочных объемов (ООЛ/ОЕЛ) [12, 22]. Для показателя ООЛ/ОЕЛ характерным явились прямые корреляционные зависимости с возрастом пациента, отягощенной наследственностью и давностью анамнеза по БА, аллергией на внешние агенты.

Среди основные факторы риска БА выделены наиболее негативно влияющие на развитие дисфункции МДП у пациентов. Для этого проведен расчет ОШ, который позволяет сравнить группы, исследуемые по частоте выявления определенного фактора, и показывает, во сколько раз вероятность определенного исхода больше в одной группе по сравнению с другой [20]. Показано, что отягощенная наследственность, пол, возраст, курение, сенсibilизация к бытовым и пищевым аллергенам, несмотря на то, что относятся к основным факторам риска развития и прогрессирования БА, не оказывают достоверного влияния на развитие дисфункции МДП. Об этом свидетельствовало отсутствие статистически значимой связи между факторами и исходом (ДИ<1). С использованием такого подхода впервые показано, что давность заболевания БА более 5 лет, диагностированные у пациентов признаки бронхиальной обструкции увеличивают риск развития дисфункции МДП в 4,95 и 4,83 раза соответственно. Наличие внелегочных аллергических заболеваний в сочетании с БА легкой степени тяжести значительно увеличивает риск развития дисфункции МДП, а именно аллергического ринита – в 4,31 раза, крапивницы – в 3,58 раза.

Заключение

Дисфункция МДП является частым, но не облигатным нарушением функции внешнего дыхания у больных БА легкой степени. У пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения дисфункция МДП методом бодиплетизмографии выявляется в 17,5% случаев. Среди основных факторов риска БА наиболее негативно влияющими на формирование дисфункции МДП у пациентов с БА являются давность заболевания БА более 5 лет, наличие у пациентов внелегочных аллергических заболеваний (аллергического ринита и крапивницы). Вероятность развития дисфункции МДП при легкой БА увеличивается почти в 5 раз при наличии бронхиальной обструкции.

Установление предикторов дисфункции МДП на ранних стадиях заболевания дает возможность прогнозировать риск ее возникновения и выработать персонализированную тактику лечения для улучшения контроля над заболеванием.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, протокол №3/2022 от 28.03.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Ethical Committee at the Vladivostok branch of the Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok, Russia No.3/2022, 28.03.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 ДИ – доверительный интервал
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких
 ИК – индекс Кетле
 МДП – малые дыхательные пути
 МОС₂₅ – максимальная объемная скорость после выдоха 25% форсированной жизненной емкости легких
 МОС₅₀ – максимальная объемная скорость после выдоха 50% форсированной жизненной емкости легких
 МОС₇₅ – максимальная объемная скорость после выдоха 75% форсированной жизненной емкости легких

ОЕЛ – общая емкость легких
 ООЛ – остаточный объем легких
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ОШ – отношение шансов
 СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость в интервале выдоха от 25 до 75% форсированной жизненной емкости легких
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ФОЕ – функциональная остаточная емкость
 АСQ-5 – Asthma Control Questionnaire (Анкета контроля астмы)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the recognise asthma and link to symptoms and experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14009. DOI:10.1038/npjpcrm.2014.9
- Van Schayck OC. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Prim Care Respir J.* 2013; 22(2):239-43. DOI:10.4104/pcrj.2013.00052/
- Моисеев С.В. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме. *Клин. фармакология и терапия.* 2012;21(5):5-10 [Moiseev SV. Small airways in bronchial asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;21(5):5-10 (in Russian)].
- Ненасьева Н.М. Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2010;4:27-33 [Nenasheva NM. The role of small airways in bronchial asthma. *Atmosphere. Pulmonologiia i allergologiia.* 2010;4:27-33 (in Russian)].
- Singhania A, Rupani H, Jayasekera N, et al. Altered epithelial gene expression in peripheral airways of severe asthma. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0168680. DOI:10.1371/journal.pone.0168680
- Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г. Возможности оптимизации контроля бронхиальной астмы: малые дыхательные пути и экстрамелкодисперсные формы ингаляционных препаратов. *Фарматека.* 2018;8:49-57 [Sinopalnikov AI, Belotserkovskaya YuG, Romanovsky AG. 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)]. DOI:10.18565/pharmateka.2018.8.49-57
- Лещенко И.В., Баранова И.И. Бронхиальная астма: простые решения сложных вопросов. *Мед. совет.* 2019;6:52-7 [Leshchenko IV, Baranova II. Bronchial asthma: simple solutions of complex issues. *Meditsinskiy sovet.* 2019;6:52-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-6-52-57
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *Согласованные рекомендации РААКИ и РРО.* 2019. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/project_BA_2019.pdf. Ссылка активна на 16.06.2020 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Agreed Recommendations of RAAC and RRS. 2019. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/project_BA_2019.pdf. Accessed: 16.06.2020 (in Russian)].
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Date last updated, 2019. Available at: <https://ginasthma.org/>. Accessed: 06.07.2021.
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. GOAL Committee. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006;100(4):616-21. DOI:10.1016/j.rmed.2005.08.012
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68. DOI:10.1183/09031936.05.00035205
- Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2013;2:38-41 [Savushkina OI, Cherniak AV. The clinical application of bodyplethysmography. *Atmosphere. Pulmonologiia i allergologiia.* 2013;2:38-41 (in Russian)].
- Bland JM, Altman DG. Statistics Notes: The odds ratio. *BMJ.* 2000;320:1468.
- Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, et al. 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):356-62. DOI:10.1164/rccm.201107-1317PP
- Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма. *Практ. пульмонология.* 2019;1:6-14 [Aisanov ZR, Kalmanova EN. The lesion of small airways in patients with asthma: new data, new paradigm. *Practical Pulmonology.* 2019;1:6-14 (in Russian)].
- Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы. *Мед. совет.* 2017;18:56-60 [Fassakhov RS. Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclosonide in therapy of bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet.* 2017;18:56-60 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-18-56-60
- 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
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., и др. 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;2:15-26 [Avdeev SN, Aisanov ZR, Arkhipov VV, et al. Agreed recommendations on the rationale for the treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the phenotype of the disease and the role of the small respiratory tract. *Atmosphere. Pulmonologiia i allergologiia.* 2013;2:15-26 (in Russian)].
- Yuan H, Liu X, Li L, et al. 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
- Собко Е.А. Факторы риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у жителей Красноярского края. *Вестн. новых мед. технологий.* 2013;1:27 [Sobko EA. Risk factors for the development of an uncontrolled course of bronchial asthma in residents of the Krasnoyarsk Territory. *Journal of New Medical Technologies.* 2013;1:27 (in Russian)].
- Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(1):206-11. DOI:10.1152/jappphysiol.00694.2009
- Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol (1985).* 2008;104(2):394-403. DOI:10.1152/jappphysiol.00329.2007

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2020



OMNIDOCOR.RU