

Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением

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

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

Резюме

Цель исследования. Оценить функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой (БА), ассоциированной с ожирением, методом бодиплетизмографии.

Материалы и методы. Обследовано 65 пациентов с БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения, из них 30 пациентов с нормальной массой тела и 35 пациентов с ожирением I степени. Контрольная группа – 30 здоровых добровольцев. Оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), процентное соотношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ), максимальную объемную скорость после выдоха 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅), среднюю объемную скорость в интервале выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). Методом бодиплетизмографии определяли бронхиальное сопротивление, функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), процентное соотношение ООЛ/ОЕЛ.

Результаты. У больных БА с ожирением выявлено снижение показателей, характеризующих бронхиальную проходимость: ОФВ₁ на 14% ($p=0,02$), ОФВ₁/ФЖЕЛ на 14% ($p=0,001$), МОС₇₅ на 30% ($p=0,001$), МОС₅₀ на 35% ($p=0,001$), МОС₂₅ на 44% ($p=0,003$), СОС₂₅₋₇₅ на 38% ($p=0,001$). Установлено повышение бронхиального сопротивления на входе в 2 раза ($p=0,001$), на выдохе в 3,3 раза ($p=0,003$), что характерно для генерализованной бронхиальной обструкции на проксимальном уровне. Выявлено увеличение ООЛ на 24% ($p=0,03$), ОЕЛ – на 9% ($p=0,03$), ООЛ/ОЕЛ – на 18% ($p=0,03$), свидетельствующее о наличии «воздушных ловушек» и дисфункции малых дыхательных путей.

Заключение. У пациентов с БА легкой степени тяжести, ассоциированной с ожирением, поражаются как центральные бронхи, так и дистальные отделы легких, которые проявляются генерализованной бронхиальной обструкцией, образованием «воздушных ловушек» и дисфункцией малых дыхательных путей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, малые дыхательные пути.

Для цитирования: 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; 91 (1): 60–63.
DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000031

Functional state of the small airways in patients with bronchial asthma associated with obesity

E.E. Mineeva, M.V. Antonyuk, A.V. Yurenko, T.A. Gvozdenko

Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, laboratory of rehabilitation treatment, Vladivostok, Russia

Aim. To assess the functional status of the small Airways in patients with bronchial asthma associated with obesity, by body plethysmography.

Materials and methods. 65 patients with bronchial asthma of mild severity, partially controlled course, including 30 patients with normal body weight and 35 patients with obesity of I degree were examined. Control group-30 healthy volunteers. Examined forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in first second (FEV₁) ratio of FEV₁ to FVC (FEV₁/FVC), maximum volumetric exhalation rate after 25.50 and 75% FVC (MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅), average flow velocity in the exhalation interval 25–75% of FVC (MMEF₂₅₋₇₅). Method bodyplethysmography was evaluated in bronchial resistance, functional residual capacity (FRC), residual volume of the lungs (RV), total lung capacity (TLC), the percentage of RV/TLC.

Results. Patients with bronchial asthma with obesity showed a reduction of indicators of bronchial obstruction: FEV₁ of 14% ($p=0.02$), FEV₁/FVC by 14% ($p=0.001$), MEF₇₅ 30% ($p=0.001$), MEF₅₀ by 35% ($p=0.001$), MEF₂₅ by 44% ($p=0.003$), MMEF₂₅₋₇₅ by 38% ($p=0.001$). The increase of bronchial resistance on inhalation in 2 times ($p=0.001$), on exhalation in 3.3 times ($p=0.003$) was found, which is typical for generalized bronchial obstruction at the proximal level. An increase in RV by 24% ($p=0.03$), TLC – by 9% ($p=0.03$), RV/TLC – by 18% ($p=0.03$), indicating the presence of "air traps" and dysfunction of the small respiratory tract.

Conclusion. In patients with asthma of mild severity associated with obesity, both the central bronchus and the distal lung are affected, which are manifested by generalized bronchial obstruction, the formation of "air traps" and dysfunction of the small respiratory tract.

Keywords: bronchial asthma, obesity, small respiratory tract.

For citation: 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. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 60–63. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000031

БА – бронхиальная астма

Евд. – емкость вдоха

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

МДП – малые дыхательные пути

МОС₇₅ – максимальная объемная скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ

МОС₅₀ – максимальная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ

МОС₂₅ – максимальная объемная скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ

ОЕЛ – общая емкость легких

ООЛ – остаточный объем легких

ООЛ/ОЕЛ – процентное соотношение ООЛ/ОЕЛ

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОФВ₁/ЖЕЛ – процентное соотношение ОФВ₁ к ЖЕЛ

ОФВ₁/ФЖЕЛ – процентное соотношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ

Сопр. вд. – бронхиальное сопротивление на входе

Сопр. выд. – бронхиальное сопротивление на выдохе

СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость в интервале выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

Бронхиальная астма (БА) на сегодняшний день остается одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. Аналитический обзор источников литературы по вопросам эпидемиологии, патогенеза и клинических особенностей течения БА, ассоциированной с ожирением, свидетельствует о неоднозначности и порой противоречивых результатах исследования [1–3]. Традиционно 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 БА [4, 5]. Несмотря на разнообразие клинических проявлений БА и клеток, участвующих в патогенезе заболевания, неизменной чертой БА является хроническое воспаление дыхательных путей. Сегодня известно, что при БА поражаются не только центральные бронхи, но и МДП – бронхи с внутренним диаметром менее 2 мм [6].

Дистальные отделы легких труднодоступны и потому сложны для исследования. В связи с этим отсутствуют универсальные методы для оценки периферических дыхательных путей и дистальных отделов легких в целом при БА [7, 8]. Измерение легочных объемов может быть наиболее полезным для функциональной оценки МДП при БА. Воспалительная клеточная инфильтрация, отек и сокращение гладких мышц приводят к сужению просвета бронхов, удлинению времени выдоха и преждевременному закрытию дыхательных путей, что препятствует опустошению альвеол и приводит к формированию «воздушных ловушек» [4, 5]. Роль МДП в патофизиологии астмы продолжает уточняться. Большая часть исследований, демонстрирующих повреждение мелких дыхательных путей, проведена при тяжелой БА. Имеются работы, свидетельствующие о поражении МДП и при легкой степени тяжести БА. Дисфункция МДП ассоциируется с повышением частоты обострений, недостаточным уровнем контроля, снижением эффективности противовоспалительной терапии [9]. Между тем вопрос, является ли патология МДП атрибутикой особых фенотипов БА или она отражает степень тяжести заболевания, остается открытым.

Цель исследования: оценить функциональное состояние МДП у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, методом бодиплетизмографии.

Материалы и методы

Работа выполнена в дизайне проспективного одноцентрового сравнительного исследования. В исследование включено 65 пациентов с БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения (средний возраст $38,7 \pm 2,7$ года). В зависимости от массы тела пациентов выделены 2 группы: 1-я – 30 пациентов с БА с нормальной массой тела; 2-я – 35 пациентов с БА с ожирением I степени. Группу контроля составили 30 добровольцев без бронхолегочной патологии, имеющих нормальную массу тела, сопоставимые по полу и возрасту. Исследование осуществлено в соответствии с требованиями Хельсинкской декла-

рации (пересмотр 2013 г.) с одобрения локального биоэтического комитета на условиях добровольного информированного согласия.

Диагноз БА установлен в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2017). При постановке диагноза «ожирение» руководствовались критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; 2004). Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в низкой дозе (будесонид 200–400 мкг/сут) и β_2 -агонисты короткого действия по требованию.

Критерии включения в исследование: БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения, наличие нормальной массы тела или алиментарно-конституционального ожирения I степени, возраст от 20 до 45 лет. Критерии исключения из исследования: БА неконтролируемая, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания бронхолегочной системы, эндокринные заболевания, алиментарное ожирение выше I степени, 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 (Care Fusion, Германия). По данным спирографии оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха (Евд.), 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 после выдоха 25% ФЖЕЛ ($МОС_{25}$), максимальную объемную скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$), максимальную объемную скорость после выдоха 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 салбутамолом (400 мкг).

С помощью бодиплетизмографии оценивали статические легочные объемы и емкости: функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), процентное соотношение $ООЛ/ОЕЛ$ ($ООЛ/ОЕЛ$) и бронхиальное сопротивление на вдохе ($Сопр. вд.$) и выдохе ($Сопр. выд.$).

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», версия 6,1 для Windows. Результаты статистической обработки представлены в виде средней арифметической (M) 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% ($p < 0,05$).

Контактная информация:

Минеева Елена Евгеньевна – к.м.н., н.с. лаб. восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ; тел.: (423)278-82-05, 8(914)736-27-21; e-mail: elmineeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4286-2827

Сведения об авторах:

Антонок Марина Владимировна – д.м.н., проф., зав. лаб. восстановительного лечения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ; ORCID: 0000-0002-2492-3198

Юренко Алла Валентиновна – к.м.н., м.н.с. лаб. восстановительного лечения, врач-терапевт Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ; ORCID: 0000-0003-0396-6380

Гвозденко Татьяна Александровна – д.м.н., проф. РАН, г.н.с. лаб. восстановительного лечения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ; ORCID: 0000-0002-6413-9840

Клинико-функциональная характеристика пациентов с БА с нормальной массой тела и ожирением (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Первая группа (n=30)	Вторая группа (n=35)
Возраст, лет	38,69±3,39	36,52±2,41	39,72±3,54
Индекс Кетли, кг/м ²	23,11±1,12	22,11±1,14	32,71±1,17
АСQ-тест, баллы	0	1,18±0,05	1,35±0,13
ЖЕЛ, % от должного	106,78±3,89	108,46±2,29	105,61±4,03
Евд., % от должного	109,41±5,64	102,67±7,35	116,89±5,72
ФЖЕЛ, % от должного	105,49±3,93	107,51±2,41	101,47±4,74
ОФВ ₁ , % от должного	101,88±3,23	99,18±2,09	87,94±4,58; p=0,02
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	79,95±2,41	84,19±1,48	77,82±3,82
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	82,17±1,67	80,73±1,56	71,21±2,66; p=0,001
МОС ₇₅ , % от должного	98,69±2,19	97,11±3,42	69,92±7,14; p=0,001
МОС ₅₀ , % от должного	85,22±5,07	76,65±3,22	55,53±6,72; p=0,001
МОС ₂₅ , % от должного	66,98±6,48	63,09±3,79	37,72±4,13; p=0,003
СОС ₂₅₋₇₅ , % от должного	74,92±5,33	71,77±3,33	47,17±5,83; p=0,001
Сопр. вд., кПа·с/л	0,18±0,02	0,15±0,01	0,37±0,05; p=0,001
Сопр. выд., кПа·с/л	0,22±0,02	0,22±0,01	0,73±0,16; p=0,003
ФОЕ, % от должного	100,29±4,79	108,56±3,97	100,62±8,15
ООЛ, % от должного	95,02±8,54	106,71±4,02	124,51±9,81; p=0,03
ОЕЛ, % от должного	98,64±2,33	103,28±1,82	107,76±3,46; p=0,03
ООЛ/ОЕЛ, %	93,28±4,32	101,41±3,96	112,63±7,15; p=0,03

Примечание. p – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля.

Результаты и обсуждение

У пациентов с БА с нормальной массой тела (1-я группа) параметры ФВД по данным спирометрии и бодиплетизмографии не отличались от группы контроля (см. таблицу). В группе больных БА с ожирением (2-я группа) по данным спирометрии нарушения легочной вентиляции не выявлено (ОФВ₁ 87,94%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 71,21%) за исключением снижения скоростных показателей на среднедистальном уровне (снижение МОС₅₀ до 55,53%, МОС₂₅ – до 37,72%; СОС₂₅₋₇₅ – до 47,17% от должного значения) и повышения бронхиального сопротивления на входе до 0,37 и на выходе до 0,73 кПа·с/л (при должных значениях не более 0,3 кПа·с/л). По сравнению с контрольной группой во 2-й группе по данным спирометрии выявлено снижение показателей, характеризующих бронхиальную проходимость: ОФВ₁ на 14% (p=0,02), ОФВ₁/ФЖЕЛ на 14% (p=0,001), МОС₇₅ на 30% (p=0,001), МОС₅₀ на 35% (p=0,001), МОС₂₅ на 44% (p=0,003), СОС₂₅₋₇₅ на 38% (p=0,001). В качестве показателя обструкции дистальных дыхательных путей предлагают измерять среднюю объемную скорость потока воздуха между 25 и 75% ФЖЕЛ, т.е. в середине выдоха (СОС₂₅₋₇₅). Однако изменения этого параметра весьма вариабельные и зависят от выраженности обструкции центральных бронхов и объема легких [10]. По данным G.L. Marseglia и соавт., СОС₂₅₋₇₅ является спирометрическим параметром, который наиболее часто рассматривают в качестве индикатора обструкции МДП. В другом исследовании не выявлено корреляции между воспалением МДП и СОС₂₅₋₇₅ [10]. Во 2-й группе также выявлено повышение бронхиального сопротивления на входе в 2 раза (p=0,001) и на выдохе в 3,3 раза (p=0,003), что характерно для нарушения бронхиальной проходимости на проксимальном уровне.

По данным бодиплетизмографии в группе больных БА с ожирением выявлено увеличение ООЛ на 24% (p=0,03). ООЛ служит наиболее чувствительным параметром среди

всех легочных объемов у больных БА, он чаще отклоняется от нормы и последним возвращается к норме в ответ на адекватную терапию [11]. Увеличение ООЛ является косвенным показателем наличия «воздушных ловушек» [7, 12, 13]. По данным литературы, при БА увеличивается и общая емкость легких (ОЕЛ), однако на начальных этапах заболевания ОЕЛ может находиться в пределах нормальных значений. В нашем исследовании ОЕЛ увеличена на 9% (p=0,03). Вследствие обычного повышения ОЕЛ у больных с обструктивными заболеваниями, а также из-за большой вариабельности ООЛ более полезным для суждения об увеличении ООЛ может быть отношение ООЛ/ОЕЛ [14, 15]. В проведенном нами исследовании доля ООЛ в структуре ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ) увеличена на 18% (p=0,03).

С функциональной точки зрения выраженное персистирующее воспаление в МДП приводит к гетерогенности вентиляции, раннему закрытию бронхов во время выдоха, образованию «воздушных ловушек» и гиперинфляции легких [16].

Выявленное увеличение статических легочных объемов у пациентов с частично контролируемой БА свидетельствует о наличии «воздушных ловушек» и дисфункции МДП, а по данным литературы, существует мнение, что персистирующее воспаление МДП является одним из факторов, препятствующих достижению контроля БА [16].

Полученные нами результаты сопоставимы с данными Р.С. Фассахова, согласно которым дисфункция МДП выявляется у 50–60% страдающих БА, в том числе у пациентов с БА легкой степени тяжести с нормальными показателями ФВД [9]. В норме вклад МДП в общее сопротивление дыхательных путей составляет не более 10%, однако при обструктивных заболеваниях легких, когда просвет дыхательных путей сужается, участие МДП в повышении сопротивления существенно возрастает. В исследованиях Е.М. Вагнер и соавт. с помощью эндобронхиальной катетеризации выявлено, что у пациентов с легкой БА и нормаль-

ными показателями спирометрии периферическое сопротивление повышено в 7 раз по сравнению с показателем здоровых добровольцев [17].

Заключение

У пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения, ассоциированной с ожирением, с нормальной ФВД выявлено статистически значимое увеличение ООЛ, ОЕЛ и соотношения ООЛ/ОЕЛ, что свидетельствует о наличии «воздушных ловушек» и дисфункции МДП. По данным спирометрии снижение показателей, характеризующих бронхиальную проходимость (ОФВ₁,

ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅, СОС₂₅₋₇₅), по бодиплетизмографии повышение бронхиального сопротивления на вдохе в 2 раза и на выдохе в 3,3 раза характерно для нарушения бронхиальной проходимости на проксимальном уровне.

У пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения, ассоциированной с ожирением, поражаются не только центральные бронхи, но и МДП, которые проявляются генерализованной бронхиальной обструкцией и образованием «воздушных ловушек», а персистирующее воспаление в МДП является одним из факторов, препятствующих достижению контроля над заболеванием.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Трофимов В.И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы. *Клиническая медицина*. 2012;4:4-10 [Mineev VN, Lalaeva TM, Trofimov VI. Bronchial asthma and obesity: common mechanisms. *Klinicheskaya medicina*. 2012;4:4-10 (In Russ.)].
2. Ненартович И.А., Жерносюк В.Ф. Бронхиальная астма и ожирение. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2014;1:27-32 [Nenartovich IA, Zhernosyuk VF. Bronchial asthma and obesity. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya*. 2014;1:27-32 (In Russ.)].
3. Weiss ST, Shore S. Obesity and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(8):963-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-403ws>
4. Моисеев С.В. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(5):5-10 [Moiseev SV. The Defeat of the small Airways in bronchial asthma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;21(5):5-10 (In Russ.)].
5. 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. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2010;4:27-33 (In Russ.)].
6. Ненасьева Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы. *Фарматека*. 2013;4:41-6 [Nenasheva NM. The current understanding of the phenotypes of bronchial asthma. *Farmateka*. 2013;4:41-6 (In Russ.)].
7. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Олышева И.А., Токмачев Е.В. Возможности контроля над бронхиальной астмой: роль малых дыхательных путей. *Пульмонология*. 2011;2:101-8 [Budnevsky AV, Burlachuk VT, Olysheva IA, Tokmachev VE. That you can control asthma: the role of the small Airways. *Pul'monologiya*. 2011;2:101-8 (In Russ.)].
8. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, Hamid Q, Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 2010;65(2):141-51. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x>
9. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы. *Медицинский Совет*. 2017;18:56-60 [Fassakhov RS. Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclosonide in therapy of bronchial asthma. *Meditsinskij Sovet*. 2017;18:56-60 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-18-56-60>
10. Sutherland E, Martin R, Bowler R, et al. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1046-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.016>
11. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Легочные функциональные тесты в диагностике бронхиальной астмы. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М.: Атмосфера; 2008:78-96 [Isanov ZR, Kalmanova EN. Pulmonary function tests in the diagnosis of bronchial asthma. Clinical guidelines. Bronchial asthma. M.: Atmosfera; 2008:78-96 (In Russ.)].
12. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Hirai T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Muro S, Chin K. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1019-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.032>
13. Kraft M, Pak J, Martin RJ, Kaminsky D, Irvin C. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1551-56. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2008013>
14. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Curran-Everett D, Erzurum SC, Gaston BM, Israel E, Jarjour NN, Moore WC, Peters SP, Teague WG, Wenzel S. E. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Applied Physiology*. 2008;104(2):394-403. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00329.2007>
15. Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013;2:38-41 [Savushkina OI, Chernyak AV. Clinical application of the method body plethysmography. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013;2:38-41 (In Russ.)].
16. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Геппе Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненасьева 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;2:15-26 [Avdeev SN, Isanov ZR, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Geppe NA, Ilkovich MM, Prince NP, Nenasheva NM, Ovcharenko SI, Stepanian IE, Fassahov RS, Shmelev EI. Agreed recommendations on the substantiation of a choice of therapy of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease given the phenotype of the disease and the role of the small airways. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013;2:15-26 (In Russ.)].
17. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):447-52. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.9611043>

Поступила 09.08.2018