

Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме

О.Ю.Кытикова¹, М.В.Антонюк^{1,2}, Б.И.Гельцер², Е.Е.Минеева¹, Т.А.Гвозденко¹

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

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 690091, Владивосток, ул. Суханова, 8

Информация об авторах

Кытикова Оксана Юрьевна – д. м. н., научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: kytikova@yandex.ru

Антонюк Марина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения, профессор школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru

Гельцер Борис Израилевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор департамента клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 240-66-38; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Минеева Елена Евгеньевна – к. м. н. научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Гвозденко Татьяна Александровна – д. м. н., профессор Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru

Резюме

Дисфункция малых дыхательных путей (ДМДП) выявляется у подавляющего большинства пациентов, страдающих бронхиальной астмой (БА). В настоящее время ДМДП признана важной патогенетической чертой БА. Целью настоящего обзора является анализ современных научных знаний о малоизученных аспектах участия малых дыхательных путей (МДП) в развитии патологического процесса при БА, а также влияния дисфункции мелких бронхов на клиническое течение, частоту обострений и контроль над заболеванием. Обсуждается важность диагностики ДМДП у больных БА для назначения оптимального и своевременного лечения. Описываются современные методы диагностики патологии МДП; рассматривается информативность их применения в аспекте сравнительного изучения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, малые дыхательные пути.

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гельцер Б.И., Минеева Е.Е., Гвозденко Т.А. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 725–733. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-725-733

Small respiratory passages dysfunction in bronchial asthma

Oksana Yu. Kytikova¹, Marina V. Antonyuk^{1,2}, Boris I. Gel'tser², Elena E. Mineeva¹, Tat'yana A. Gvozdenko¹

1 – Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment: ul. Russkaya 73G, Vladivostok, 690105, Russia;

2 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Far Eastern Federal University" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Sukhanova 8, Vladivostok, 690091, Russia

Author information

Oksana Yu. Kytikova, Doctor of Medical Sciences, researcher at the Laboratory of Rehabilitation Treatment at the Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: kytikova@yandex.ru

Marina V. Antonyuk, Doctor of Medical Sciences, professor, head of the restoration treatment laboratory of the Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Restorative Treatment, professor of the School of Biomedicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Far Eastern Federal University" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru

Boris I. Gel'tser, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Clinical Medicine Department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Far Eastern Federal University" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 240-66-38; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Elena E. Mineeva, Candidate of Medical Sciences researcher at the laboratory of rehabilitation treatment of the Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Tat'yana A. Gvozdenko, Doctor of Medical Sciences, professor of the Russian Academy of Sciences, chief research officer of the rehabilitation treatment laboratory of the Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru

Abstract

The small respiratory passages dysfunction (SRPD) is found in the vast majority of patients with bronchial asthma (BA). The SRPD is currently recognized as the important pathogenetic feature of BA. The purpose of this review is to analyze the current scientific knowledge about the poorly stud-

ied aspects of the small respiratory passages (SRR) participation in the development of pathological process in BA, as well as the impact of small bronchial dysfunction on the clinical course, the exacerbation frequency and the disease control. The importance of SRPD diagnostics in BA patients for optimal and timely treatment is discussed. The modern methods of RPD pathology diagnostics are described; their informative use in the comparative study aspect is considered.

Key words: bronchial asthma, small respiratory passages.

For citation: Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gel'tser B.I., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A. Small respiratory passages dysfunction in bronchial asthma. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 725–733 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-725-733

Бронхиальная астма (БА) как широко распространенное заболевание с тенденцией к прогрессирующему увеличению числа больных представляет серьезную медико-социальную проблему, привлекающую пристальное внимание научно-исследовательских коллективов всего мира [1, 2]. В настоящее время данный диагноз установлен у ≈ 300 млн человек всех возрастов [3]. По результатам международных исследований, посвященных изучению распространенности числа больных БА, отмечается неуклонная тенденция к увеличению данного показателя в развивающихся странах, который уже к 2025 г. составит 400 млн человек [4]. БА является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей и подростков, особенно в странах с низким уровнем дохода [5]. В Европе БА поражает около 15 % детей школьного возраста, при этом у 5 % из них отмечается тяжелое, трудноконтролируемое течение [6]. Примерно 5–10 % взрослых пациентов страдают БА тяжелого течения, 1–2 % – рефрактерной БА [7]. За последние 2 десятилетия понимание глобального бремени БА увеличилось благодаря ширококомасштабным национальным и международным исследованиям [8]. Хотя больные тяжелой БА составляют небольшую часть во всех возрастных группах [7], существенные расходы здравоохранения обусловлены именно данной степенью тяжести заболевания [9].

По данным Глобального исследования распространенности болезней (*Global Burden of Disease Study*), БА занимает 14-е место среди инвалидизирующих заболеваний [10]. Именно БА Всемирной организацией здравоохранения оценивается как «нарастающая проблема» с высокой значимостью для здравоохранения и экономики [1].

Несмотря на достигнутые в последнее десятилетие успехи в изучении этиологии, патогенеза, лечения и профилактики БА [11], современные научные данные свидетельствуют о том, что контроль над его симптомами не достигается более чем у 50 % пациентов [12]. По результатам исследования REALISE (*the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience*) выявлен низкий уровень контроля над БА, при этом 45 % пациентов не контролировали свое заболевание, а > 80 % считали, что контролируют [13]. Однако именно достижение и поддержание контроля над БА является основным показателем эффективности проводимой терапии и снижения бремени патологического процесса [14].

Среди причин недостаточной эффективности традиционных схем терапии БА, наряду со сниженной комплаентностью пациентов, наличием комор-

бидной патологии, усугубляющей течение основного заболевания, важное место отводится существованию различных фенотипов [15–17] и эндотипов [18] заболевания, определяющих выбор терапевтической стратегии [19].

В последнее десятилетие внимание уделяется изучению «фенотипа БА с поражением периферических / малых воздухоносных путей или мелких дыхательных путей» [20], к которому относятся больные с худшим контролем над заболеванием. Установлено, что одним из факторов, препятствующих достижению контроля над БА, является персистирующее воспаление дыхательных путей (ДП), затрагивающее не только центральные бронхи, но и дистальные отделы бронхиального дерева [21]. К малым дыхательным путям (МДП) относятся бронхи, внутренний диаметр которых составляет ≤ 2 мм (или окружность базальной мембраны ≤ 6 мм). Дисфункция МДП (ДМДП) выявляется у подавляющего большинства пациентов, страдающих БА и в настоящее время признана важной патогенетической чертой данного заболевания [22]. По данным *E. van der Wiel et al.*, ДМДП определяется уже при легкой БА [23]. Результаты исследования *A. Singhanian et al.*, базирующиеся на транскриптомном анализе (исследовании структуры и динамики транскриптома с помощью транскриптомики), свидетельствуют о важной роли периферических ДП преимущественно в патогенезе тяжелой БА и сохраняющихся изменениях в них, устойчивых к лечению [24]. Согласно результатам, представленным *H. Stenberg et al.*, МДП вовлечены в поздний аллергический ответ при БА, который определяется как снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) через 4–8 ч после воздействия [25].

Однако определение нарушений, обусловленных патологией периферических отделов бронхиального дерева, является крайне сложной задачей, т. к. МДП труднодоступны для биопсии и прямой визуализации, а стандартные методы спирометрии имеют ограниченную ценность при диагностике наличия выраженной ДМДП [26–30].

По данным спирометрии косвенно судить о наличии признаков поражения МДП можно на основании нарушений линейности кривой «поток–объем» и изменении показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), являющегося индикатором наличия «воздушных ловушек» у больных БА [31]. Перспективным для оценки обструктивных изменений МДП методом является импульсная осциллометрия, которая, однако, обладает меньшей чувствительностью по сравнению со спирометрией в связи

с невысокой воспроизводимостью параметров, широким диапазоном нормальных значений, занижением сопротивления при снижении эластичности легких и грудной клетки [32]. Бодиплетизмографический метод остается основным инструментом для исследования патологии МДП и их ремоделирования при БА.

Признаками обструкции МДП при бодиплетизмографии являются увеличение показателей остаточного объема легких (ООЛ) и функционального ООЛ. ООЛ является наиболее чувствительным параметром среди всех легочных объемов у больных БА, он чаще отклоняется от нормы и последним возвращается к ней в ответ на адекватную терапию. Как правило, при БА увеличивается и общая емкость легких (ОЕЛ), однако на начальных этапах заболевания данный параметр может находиться в пределах нормальных значений. Более полезным для суждения об увеличении ООЛ может быть отношение ООЛ / ОЕЛ. При оценке функциональной ООЛ в сравнении с дилуционным методом с применением инертного газа (метод вымывания азота, метод разведения гелия) более предпочтительна бодиплетизмография, поскольку присутствие «ловушечного» газа ложно занижает измеренные объемы и может привести к неправильному заключению о присутствии вентиляционных нарушений смешанного типа. Однако данный метод исследования является прерогативой крупных медицинских учреждений [33]. Преимуществом бронхоскопии как одного из широко распространенных методов исследования бронхиального дерева является возможность проведения биопсии и гистологического изучения полученного материала. Однако изучение дистальных отделов дыхательной системы при применении бронхоскопии ограничено [34]. Воспаление МДП оценивается на основании концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе, тем не менее точность результатов для диагностики патологии МДП остается спорной в связи с меньшей продукцией в периферических путях оксида азота по сравнению с крупными ДП [35].

В последние годы проблема диагностики патологии МДП начинает успешно решаться благодаря разработке новых методов — эндобронхиального ультразвукового исследования, компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, магнитно-резонансной томографии с ингаляцией гиперполяризованного гелия, а также позитронно-эмиссионной томографии и фотонно-эмиссионной томосцинтиграфии, которые находятся в стадии экспериментального применения. Расширение диагностических возможностей позволяет существенно повысить информативность визуализации заболеваний легких классическими методами, к которым относятся рентгенография, флюорография, бронхоскопия и рентгеноскопия.

Значительное число современных научных исследований посвящено сравнительному изучению информативной точности применения методов диагностики патологии МДП. В исследовании *L.Fuso et al.* изучена точность результатов импульсной

осциллометрии и теста вымывания азота при однократном вдохе кислорода (*Single-Breath Nitrogen – N₂ SBW*) в сравнении с данными КТ для оценки ремоделирования ДП [36]. Показана более слабая корреляция импульсной осциллометрии с данными КТ по сравнению с тестом вымывания азота за 1 цикл внешнего дыхания. Метод вымывания азота при спокойном дыхании кислородом (*Nitrogen Multiple Breath Washout – N₂ MBW*) является чувствительным методом идентификации патологии периферических ДП при БА, но достаточно трудоемким в сравнении с тестом *N₂ SBW* [37]. В исследовании *S.Kjellberg et al.* изучалась информативность применения тестов *N₂ MBW* и *N₂ SBW* у больных БА ($n = 194$) [38]. Установлено, что при наличии незначительной ДМДП у больных БА тест *N₂ SBW* обеспечивает более низкую чувствительность по сравнению с *N₂ MBW*. В недавнем исследовании *Z.Yang et al.* представлен новый метод — *Attenuation Profile Matching Method (APM)*, при помощи которого можно точно определять размер МДП за счет сопоставления измеряемого профиля с данными, полученными на основе вычисления параметров КТ-сканирования нескольких моделей ДП с различной толщиной стенки и дающими минимальную погрешность при сравнении [39]. При фантомном исследовании метод *APM* оказался чрезвычайно точным при определении размеров стенки ДП. Ошибка измерения для самой маленькой трубы (толщина — 0,6 мм, диаметр — 3 мм) составляла всего 0,02 мм (3,3 %) в толщине стенки и 0,17 мм (5,6 %) — в диаметре просвета. При проведении экспериментального клинического теста применение метода *APM* позволило отличить толщину стенок ДП у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ($1,16 \pm 0,23$ мм) от таковой у здоровых лиц ($0,6 \pm 0,18$ мм). Именно расширение диагностических возможностей позволило доказать участие МДП, в т. ч. их ремоделирования, в формировании патологического процесса и клинических проявлений БА.

Несмотря на значительное число диагностических методов, ни один из них не является «золотым стандартом» выявления патологии МДП. В настоящее время рассматривается перспективность комбинированного подхода диагностики патологии МДП, который может включать спирометрию, бодиплетизмографию, импульсную осциллометрию и ряд других методов. Трудность диагностики ДМДП у больных БА стандартными спирометрическими методами может являться одной из причин недостаточного контроля над заболеванием.

Роль ДМПД в патофизиологии данного заболевания подтверждена в результате изучения образцов тканей при аутопсии больных БА с летальным исходом и гистологическом исследовании операционного материала. Несмотря на то, что стандартом диагностики патологических изменений МДП является морфометрия резецированной ткани легкого, инвазивность метода значительно ограничивает его клиническое применение. В исследовании *M.Saetta et al.* при изучении аутопсийного материала больных,

умерших от БА, выявлена гипертрофия гладкомышечной ткани, гиперплазия бокаловидных клеток, наличие слизистых пробок и воспаления в крупных и мелких бронхах, причем воспалительные клетки были равномерно распределены в проксимальных и дистальных отделах ДП [40]. Если в бронхах крупного и среднего калибра воспалительная инфильтрация локализуется во внутренней части стенки МДП (между базальной мембраной и гладкомышечным слоем), то в мелких бронхах воспаление и ремоделирование максимально выражены в наружной части стенки МДП (между гладкомышечным слоем и областью прикрепления альвеол), что приводит к быстрому и легкому спадению их стенок при развитии патологического процесса. Еще более сложной задачей представляется прижизненная оценка морфологии и функции МДП. В работе *S.Balzar et al.* при гистологическом исследовании трансбронхиальной биопсии подтверждено вовлечение центральных и периферических отделов ДП в патогенез тяжелой БА [41]. Выраженное персистирующее воспаление в МДП приводит к образованию «воздушных ловушек» и гиперинфляции легких [42]. Ремоделирование бронхов изменяет структуру и функцию ДП, что влечет за собой хронизацию воспаления, ослабление эффективности действия лекарственных средств, оказывая влияние на контроль и прогрессирование заболевания [43].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что наиболее выраженные изменения в МДП характерны для БА тяжелого течения [43–45]. В результате сочетанного применения спирометрических и бодиплетизмографических методов исследования для оценки наличия «воздушных ловушек» у половины из числа включенных в исследование больных со среднетяжелой и тяжелой БА, получающих терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и длительно действующими β_2 -агонистами, выявлены признаки ДМДП [46]. При использовании импульсной осциллометрии при обследовании больных БА, получающих терапию по стандартам Британского торакального общества (BTS), *W.J.Andersson et al.* выявлены ДМДП у 65 % пациентов, получавших лечение на II ступени, у 64 и 70 % – на III и IV ступенях [42].

В зависимости от места поражения ДП и типа ремоделирования бронхов, у пациентов с тяжелой БА, выявленной с помощью КТ органов грудной клетки, *S.Kim et al.* выделены 3 структурных фенотипа данного заболевания [44]. Тип ремоделирования средних ДП составлял 44 % общего числа пациентов, МДП – 6,6 %. У 26 % пациентов с тяжелой БА не наблюдалось ремоделирования ДП. Кроме того, установлено, что ремоделирование ДП большого и среднего диаметра связано с системным эозинофильным воспалением при тяжелой БА.

По данным первого систематического обзора литературы, выполненного *O.S.Usmani et al.* с целью определения распространенности поражения МДП у взрослых пациентов с БА, показано, что ДМДП наблюдается у 50–60 % больных БА вне зависимости

от степени тяжести заболевания, включая пациентов с нормальными показателями ОФВ₁ при отсутствии обструкции в проксимальных бронхах [47]. Стоит отметить, что именно к фенотипу БА с поражением МДП относятся больные БА с нормальными показателями ОФВ₁, ДМДП и худшим контролем над заболеванием [20]. Эта ситуация часто встречается в детском возрасте, где показатель ОФВ₁ обычно является нормальным даже при тяжелой БА [48]. Патология МДП, выявляемая у детей в возрасте 5–10 лет с симптомами БА, тесно ассоциирована с развитием БА и бронхоспазмом, индуцированным физической нагрузкой [26]. В ряде исследований показана связь неконтролируемой БА у детей с ДМДП [49, 50].

Таким образом, ДМДП присутствует у подавляющего большинства пациентов, страдающих БА независимо от степени ее выраженности, но чаще ассоциируется с более тяжелым течением заболевания.

Очевидно, что поражение МДП оказывает влияние на клиническое проявление БА. Исследование *M.J.Li et al.* было посвящено изучению корреляционной взаимосвязи между состоянием МДП и клинико-лабораторными данными, отражающими активность воспалительного процесса у больных БА [51]. Установлено, что у курящих пациентов с БА показатели диаметра и площади просвета МДП были значительно меньше, чем у некурящих. Показатели диаметра и площади просвета МДП имели отрицательную корреляцию с течением заболевания и положительную корреляцию – с ОФВ₁ / ФЖЕЛ и сывороточным лептином. Показатель площади просвета МДП положительно коррелировал с ОФВ₁, а параметры толщины и площади стенки МДП отрицательно коррелировали с ОФВ₁ / ФЖЕЛ и ОФВ₁. Кроме того, показана положительная корреляция параметра площади стенки МДП с уровнем сывороточного IgE. Снижение средней ОФВ₁ в интервале 25–75 % (СОС_{25–75%}) при нормальных значениях ОФВ₁ связано с тяжелым течением заболевания и обострениями БА [49]. У больных БА с поражением малых бронхов отмечено более быстрое развитие приступов удушья в результате экспозиции таких факторов риска, как чрезмерная физическая нагрузка, неблагоприятные метеороусловия; более частые и клинически выраженные ночные симптомы заболевания, повышение риска обострений [52]. Наличие «воздушных ловушек», характерное для поражения МДП при БА, ассоциировалось с развитием тяжелых обострений [49]. Повышенный риск обострений БА при наличии ДМДП также ассоциируется с нарушением контроля над заболеванием [53]. ДМДП у больных БА, выявленная с помощью импульсной осциллометрии, лучше коррелировала с уровнем контроля над БА согласно данным Опросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – ACQ*), индексом одышки (*Baseline Dyspnea Index*) и показателями качества жизни, чем со спирометрическими показателями [54]. *N.Scichlone et al.* установлено, что уровень контроля над заболеванием, оцененный с использованием теста

Asthma Control Test (АСТ), напрямую связан с воспалением периферических ДП [55]. Аналогичные результаты представлены при использовании метода АСТ в исследовании *A. Manoharan et al.* [56].

Таким образом, по результатам исследования [24] продемонстрировано, что ДМДП характерна для больных БА и предопределяет неконтролируемое течение заболевания, что позволяет считать ее важной терапевтической мишенью. В качестве терапевтических агентов для БА особое внимание привлекают мелкодисперсные ингаляционные составы с размером частиц лекарственного средства < 2 мкм, которые осаждаются в периферических отделах легких в больших количествах, чем крупные частицы размером < 5 мкм [57]. Применение лекарственного препарата в виде мелкодисперсных частиц не только оказывает непосредственное влияние на процессы воспаления и ремоделирования, локализованные в нижних отделах ДП, но и позволяет увеличить общую дозу доставленного вещества на 30–50 % [58]. Подтверждением необходимости целенаправленной терапии периферических ДП при БА являются результаты исследований, по данным которых показано, что применение аэрозолей с частицами мелкого размера позволит высвободить лекарственное средство в периферических отделах легких [28], обеспечивая дополнительные клинические преимущества по сравнению с крупными частицами [29]. Так, при применении беклометазона дипропионата в ультрамелкодисперсной форме с гидрофторалканом в качестве пропеллента не только улучшается контроль над БА и качество жизни, но и снижается суточная доза и ГКС, что сопровождается уменьшением суммарного риска их побочных эффектов [59]. Более мелкие частицы (1,5 мкр) сальбутамола обеспечивают лучшее распределение лекарственного препарата в периферических отделах ДП в сравнении с более крупными частицами (3,0 и 6,0 мкр) [60]. Применение мелкодисперсной формы иГКС циклезонида в сравнении с крупными частицами флутиказона пропионата сопровождается значительным улучшением клинико-функциональных показателей у больных БА [61].

При своевременной диагностике ДМДП у больных с БА достигается контроль над заболеванием за счет терапевтического воздействия на нижние отделы ДП за счет применения мелкодисперсных ингаляционных составов.

Заключение

МДП вовлечены в формирование функциональных нарушений при БА, а персистирующее неконтролируемое воспаление в дистальных отделах бронхов препятствует достижению контроля над заболеванием, способствуя развитию обострений. Важную роль при этом играет надлежащая диагностическая оценка состояния МДП, особенно для ранних стадий заболевания при отсутствии выраженной клинической симптоматики и параметров обычных функциональных тестов в пределах нормальных значе-

ний. Представленные литературные данные подтверждают мнение о том, что периферические ДП являются важной мишенью в стратегии эффективного лечения БА. Полученные данные указывают на необходимость оценки функциональных нарушений МДП в клинической практике для целенаправленной терапии периферических ДП при БА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2018. Available at: <https://ginasthma.org>
2. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; 64: 94–100. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-aspekty-rasprostranennosti-hronicheskikh-bronholegochnyh-zabolevaniy/viewer>
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: ППО; 2015.
4. Masoli M. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
5. Sánchez-García S., Habernau Mena A., Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4 (1): 1356160. DOI: 10.1080/20018525.2017.1356160.
6. Asher I., Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (11): 1269–1278. DOI: 10.5588/ijtld.14.0170.
7. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
8. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
9. Zeiger R.S., Schatz M., Dalal A.A. et al. Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4 (1): 120–129.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.003.
10. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990 – 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386 (9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
11. Agustí A., Bafadhel M., Beasley R. et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1701655. DOI: 10.1183/13993003.01655-2017.
12. Traulsen L.K., Halling A., Bælum J. et al. Determinants of persistent asthma in young adults. *Eur. Clin. Respir. J.* 2018; 5 (1): 1478593. DOI: 10.1080/20018525.2018.1478593.

13. 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/nnpjcr.2014.9.
14. Van Schayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (2): 239–243. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00052.
15. Deliu M., Yavuz T.S., Sperrin M. et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the disease heterogeneity. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (1): 39–47. DOI: 10.1111/cea.13014.
16. Siroux V., Basagana X., Boudier A. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 310–317. DOI: 10.1183/09031936.00120810.
17. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
18. Lötval J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
19. 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.
20. 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.
21. Haccuria A., Van Muylem A., Malinovschi A. et al. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (2). pii: 1701749. DOI: 10.1183/13993003.01749-2017.
22. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2017; (18): 56–60. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolshaya-rol-malyh-dyhatelnyh-putey-novye-vozmozhnosti-tsiklesonida-v-terapii-bronhialnoy-astmy/viewer>
23. 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.
24. Singhanian 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.
25. Stenberg H., Diamant Z., Ankerst J. et al. Small airway involvement in the late allergic response in asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47 (12): 1555–1565. DOI: 10.1111/cea.13036.
26. Knihtilä H., Kotaniemi-Syrjänen A., Pelkonen A.S. et al. Small airway function in children with mild to moderate asthmatic symptoms. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121 (4): 451–457. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.026.
27. Contoli M., Kraft M., Hamid Q. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (8): 1150–1160. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03963.x.
28. Carvalho T.C., Peters J.I., Williams R.O. Influence of particle size on regional lung deposition – what evidence is there? *Int. J. Pharm.* 2011; 406 (1–2): 1–10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.040.
29. Ivancsó I., Böcskei R., Müller V. et al. Extrafine inhaled corticosteroid therapy in the control of asthma. *J. Asthma Allergy.* 2013; 6: 69–80. DOI: 10.2147/JAA.S25415.
30. Verbanck S. Physiological measurement of the small airways. *Respiration.* 2012; 84: 177–188. DOI: 10.1159/000341742.
31. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. 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): 356–362. DOI: 10.1164/rccm.201107-1317PP.
32. Desiraju K., Agrawal A. Impulse oscillometry: the state-of-art for lung function testing. *Lung India.* 2016; 33 (4): 410–416. DOI: 10.4103/0970-2113.184875.
33. Zysman-Colman Z., Lands L.C. Whole body plethysmography: practical considerations. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 19: 39–41. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.11.008.
34. Sarmand N., Gompelmann D. [Interventional bronchoscopy: What is possible and what makes sense?]. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2018; 143 (15): 1097–1102. DOI: 10.1055/a-0551-2626 (in German).
35. Spahn J.D., Malka J., Szeffler S.J. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1296–1298. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.002.
36. Fuso L., Macis G., Condoluci C. et al. Impulse oscillometry and nitrogen washout test in the assessment of small airway dysfunction in asthma: Correlation with quantitative computed tomography. *J. Asthma.* 2018; 56 (3): 323–331. DOI: 10.1080/02770903.2018.1452032.
37. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
38. Kjellberg S., Viklund E., Robinson P.D. et al. Utility of single versus multiple breath washout in adult asthma. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2018; 38 (6). DOI: 10.1111/cpf.12503.
39. Yang Z., Jin H., Kim J.H. Attenuation profile matching: An accurate and scan parameter-robust measurement method for small airway dimensions in low-dose CT scans. *Med. Phys.* 2018; 45 (9). DOI: 10.1002/mp.13074.
40. Saetta M., Di Stefano A., Rosina C. et al. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (1): 138–143. DOI: 10.1164/ajrccm/143.1.138.
41. Balzar S., Wenzel S.E., Chu H.W. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (2): 254–259. DOI: 10.1183/09031936.02.00261102.
42. Anderson W.J., Zajda E., Lipworth B.J. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109 (3): 185–189.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2012.06.022.
43. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10 (1): 20. DOI: 10.1186/s40413-017-0153-4.
44. Kim S., Nam J.K., Cho S.H. et al. Severe asthma phenotypes classified by site of airway involvement and remodeling via chest CT scan. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* 2018; 28 (5): 312–320. DOI: 10.18176/jiaci.0265.
45. Georas S.N. All plugged up – noninvasive mucus score to assess airway dysfunction in asthma. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (3): 906–909. DOI: 10.1172/JCI99726.

46. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir. Med.* 2013; 107 (11): 1667–1674. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.08.009.
47. Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. 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.
48. Bacharier L.B., Strunk R.C., Mauger D. et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (4): 426–432.
49. Rao D.R., Gaffin J.M., Baxi S.N. et al. 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.
50. Shi Y., Aledia A.S., Galant S.P., George S.C. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 718–723. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.022.
51. Li M.J., Chang C., Wang X.H. et al. [Correlation of CT small airway measurement with clinical and inflammation factors in asthma patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018; 98 (27): 2184–2188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.27.012 (in Chinese).
52. Alfieri V., Aiello M., Pisi R. et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir. Res.* 2014; 15: 86. DOI: 10.1186/s12931-014-0086-1.
53. Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2015; 1: 13. DOI: 10.1186/s40733-015-0013-3.
54. Takeda T., Oga T., Niimi A. et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration.* 2010; 80 (2): 120–126. DOI: 10.1159/000242113.
55. Scichilone N., Battaglia S., Taormina S. et al. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (6): 1513–1517. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.009.
56. Manoharan A., Anderson W.J., Lipworth J. et al. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1353–1355. DOI: 10.1183/09031936.00082314.
57. Ong H.X., Traini D., Loo C.Y. et al. Is the cellular uptake of respiratory aerosols delivered from different devices equivalent? *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 93: 320–327. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.012.
58. Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.010.
59. Price D., Thomas M., Haughney J. et al. Real-life comparison of beclomethasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 987–1000. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.009.
60. Usmani O.S. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (1): 55–67. DOI: 10.1097/MCP.000000000000115.
61. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol. Int.* 2010; 59 (1): 59–66. DOI: 10.2332/allergolint.09-OA-0122.

Поступила 04.09.18

References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2018. Available at: <https://ginasthma.org>
2. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. [The modern aspects of the chronic bronchopulmonary diseases prevalence]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2017; 64: 94–100. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-rasprostranennosti-hronicheskikh-bronholegochnyh-zabolevaniy/viewer> (in Russian).
3. Belevsky A., ed. [Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (2014 revision)]. Translate from English. Moscow: RRO; 2015 (in Russian).
4. Masoli M. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
5. Sánchez-García S., Habernau Mena A., Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4 (1): 1356160. DOI: 10.1080/20018525.2017.1356160.
6. Asher I., Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (11): 1269–1278. DOI: 10.5588/ijtld.14.0170.
7. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
8. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
9. Zeiger R.S., Schatz M., Dalal A.A. et al. Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4 (1): 120–129.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.003.
10. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990 – 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386 (9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
11. Agustí A., Bafadhel M., Beasley R. et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1701655. DOI: 10.1183/13993003.01655-2017.
12. Traulsen L.K., Halling A., Bælum J. et al. Determinants of persistent asthma in young adults. *Eur. Clin. Respir. J.* 2018; 5 (1): 1478593. DOI: 10.1080/20018525.2018.1478593.
13. 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.
14. Van Schayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (2): 239–243. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00052.
15. Deliu M., Yavuz T.S., Sperrin M. et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the dis-

- ease heterogeneity. *Clin. Exp. Allergy*. 2018; 48 (1): 39–47. DOI: 10.1111/cea.13014.
16. Siroux V., Basagana X., Boudier A. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 310–317. DOI: 10.1183/09031936.00120810.
 17. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
 18. Lötval J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
 19. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [The agreed recommendations to justify therapy choice for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the disease phenotype and the role of the small respiratory passages]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (2): 15–26. (in Russian).
 20. 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.
 21. Haccuria A., Van Muylem A., Malinovski A. et al. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (2). pii: 1701749. DOI: 10.1183/13993003.01749-2017.
 22. Fassakhov R.S. [Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclesonide in therapy of bronchial asthma]. *Meditsinskiy sovet*. 2017; (18): 56–60. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolshaya-rol-malyh-dyhatelnyh-putey-novye-vozmozhnosti-tsiklesonida-v-terapii-bronhialnoy-astmy/viewer> (in Russian).
 23. 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.
 24. 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.
 25. Stenberg H., Diamant Z., Ankerst J. et al. Small airway involvement in the late allergic response in asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47 (12): 1555–1565. DOI: 10.1111/cea.13036.
 26. Knihtilä H., Kotaniemi-Syrjänen A., Pelkonen A.S. et al. Small airway function in children with mild to moderate asthmatic symptoms. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121 (4): 451–457. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.026.
 27. Contoli M., Kraft M., Hamid Q. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (8): 1150–1160. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03963.x.
 28. Carvalho T.C., Peters J.I., Williams R.O. Influence of particle size on regional lung deposition – what evidence is there? *Int. J. Pharm.* 2011; 406 (1–2): 1–10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.040.
 29. Ivancsó I., Böcskei R., Müller V. et al. Extrafine inhaled corticosteroid therapy in the control of asthma. *J. Asthma Allergy*. 2013; 6: 69–80. DOI: 10.2147/JAA.S25415.
 30. Verbanck S. Physiological measurement of the small airways. *Respiration*. 2012; 84: 177–188. DOI: 10.1159/000341742.
 31. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. 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): 356–362. DOI: 10.1164/rccm.201107-1317PP.
 32. Desiraju K., Agrawal A. Impulse oscillometry: the state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016; 33 (4): 410–416. DOI: 10.4103/0970-2113.184875.
 33. Zysman-Colman Z., Lands L.C. Whole body plethysmography: practical considerations. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 19: 39–41. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.11.008.
 34. Sarmand N., Gompelmann D. [Interventional bronchoscopy: What is possible and what makes sense?]. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2018; 143 (15): 1097–1102. DOI: 10.1055/a-0551-2626 (in German).
 35. Spahn J.D., Malka J., Szeffler S.J. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1296–1298. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.002.
 36. Fuso L., Macis G., Condoluci C. et al. Impulse oscillometry and nitrogen washout test in the assessment of small airway dysfunction in asthma: Correlation with quantitative computed tomography. *J. Asthma*. 2018; 56 (3): 323–331. DOI: 10.1080/02770903.2018.1452032.
 37. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
 38. Kjellberg S., Viklund E., Robinson P.D. et al. Utility of single versus multiple breath washout in adult asthma. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2018; 38 (6). DOI: 10.1111/cpf.12503.
 39. Yang Z., Jin H., Kim J.H. Attenuation profile matching: An accurate and scan parameter-robust measurement method for small airway dimensions in low-dose CT scans. *Med. Phys.* 2018; 45 (9). DOI: 10.1002/mp.13074.
 40. Saetta M., Di Stefano A., Rosina C. et al. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (1): 138–143. DOI: 10.1164/ajrccm/143.1.138.
 41. Balzar S., Wenzel S.E., Chu H.W. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (2): 254–259. DOI: 10.1183/09031936.02.00261102.
 42. Anderson W.J., Zajda E., Lipworth B.J. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109 (3): 185–189.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2012.06.022.
 43. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10 (1): 20. DOI: 10.1186/s40413-017-0153-4.
 44. Kim S., Nam J.K., Cho S.H. et al. Severe asthma phenotypes classified by site of airway involvement and remodeling via chest CT scan. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2018; 28 (5): 312–320. DOI: 10.18176/jiaci.0265.
 45. Georas S.N. All plugged up – noninvasive mucus score to assess airway dysfunction in asthma. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (3): 906–909. DOI: 10.1172/JCI99726.
 46. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir. Med.* 2013; 107 (11): 1667–1674. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.08.009.
 47. Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. 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.

48. Bacharier L.B., Strunk R.C., Mauger D. et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (4): 426–432.
49. Rao D.R., Gaffin J.M., Baxi S.N. et al. 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.
50. Shi Y., Aledia A.S., Galant S.P., George S.C. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 718–723. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.022.
51. Li M.J., Chang C., Wang X.H. et al. [Correlation of CT small airway measurement with clinical and inflammation factors in asthma patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018; 98 (27): 2184–2188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.27.012 (in Chinese).
52. Alfieri V., Aiello M., Pisi R. et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir. Res.* 2014; 15: 86. DOI: 10.1186/s12931-014-0086-1.
53. Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2015; 1: 13. DOI: 10.1186/s40733-015-0013-3.
54. Takeda T., Oga T., Niimi A. et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration.* 2010; 80 (2): 120–126. DOI: 10.1159/000242113.
55. Scichilone N., Battaglia S., Taormina S. et al. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (6): 1513–1517. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.009.
56. Manoharan A., Anderson W.J., Lipworth J. et al. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1353–1355. DOI: 10.1183/09031936.00082314.
57. Ong H.X., Traini D., Loo C.Y. et al. Is the cellular uptake of respiratory aerosols delivered from different devices equivalent? *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 93: 320–327. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.012.
58. Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.010.
59. Price D., Thomas M., Haughney J. et al. Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 987–1000. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.009.
60. Usmani O.S. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (1): 55–67. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000115.
61. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol. Int.* 2010; 59 (1): 59–66. DOI: 10.2332/allergolint.09-OA-0122.

Received September 04, 2018