

# Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей

Е.Ю.Афанасьева, А.Г.Приходько, А.В.Ильин, Ю.М.Перельман ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»: 675000, Россия, Благовещенск, ул. Калинина, 22

## Резюме

В научной литературе недостаточно информации о том, может ли влияние гиперреактивности бронхов на гипоосмотический стимул у больных бронхиальной астмой (БА) приводить к более выраженным нарушениям региональной вентиляции. **Целью** работы явилось выявление особенностей воздухонаполненности легких (ВНЛ) у больных БА с осмотической гиперреактивностью (ОГР) дыхательных путей (ДП). **Материалы и методы.** У больных 1-й группы ( $n = 24$ ) с легким персистирующим течением БА и наличием ОГР ДП, выявленной по данным бронхопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ) (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ) –  $(-21,1) \pm 3,2\%$  в среднем), изучена ВНЛ методами общей плетизмографии и трехмерной волюметрии, зональной планиметрии и денситометрии при помощи мультиспиральной компьютерной томографии. Группу сравнения (2-ю) составили пациенты ( $n = 49$ ), у которых реакция на пробу ИДВ (снижение  $\Delta\text{ОФВ}_1$  в среднем –  $(-3,7) \pm 0,5\%$ ;  $p = 0,00001$ ) отсутствовала. **Результаты.** У больных 1-й группы отмечены более низкие исходные показатели функции внешнего дыхания ( $\text{ОФВ}_1 - 83,6 \pm 4,5\%$ ; максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких ( $\text{МОС}_{50}$ ) –  $58,1 \pm 5,8\%$ ) в сравнении с таковыми показателями у больных 2-й группы ( $96,7 \pm 2,2\%$ ;  $p = 0,0042$  и  $75,5 \pm 2,2\%$ ;  $p = 0,016$  соответственно) и более высокие значения параметров ВНЛ при бодиплетизмографии (остаточный объем легких (ООЛ) –  $153,2 \pm 12,5$  и  $127,5 \pm 4,0\%$  соответственно;  $p = 0,027$ ; показатель соотношения ООЛ и общей емкости легких (ОЕЛ) –  $128,8 \pm 5,5$  и  $109,9 \pm 2,8\%$  соответственно;  $p = 0,015$ ). По данным трехмерной волюметрии установлены достоверно более высокие показатели экспираторной ВНЛ ( $526,0 \pm 117,8 \text{ vox}$ ) и средней остаточной воздухонаполненности обоих легких ( $13,1 \pm 2,6 \text{ vox}$ ) у пациентов 1-й группы по сравнению с таковыми у пациентов 2-й группы ( $301,5 \pm 55,8 \text{ vox}$ ;  $p < 0,05$  и  $9,1 \pm 1,6 \text{ vox}$ ;  $p < 0,05$  соответственно). У больных с ОГР ДП также отмечены более высокие значения экспираторной площади в средних ( $235,3 \pm 29,4$  и  $149,2 \pm 14,9 \text{ pix}$  соответственно;  $p = 0,0047$ ) и нижних ( $292,3 \pm 37,9$  и  $178,6 \pm 18,6 \text{ pix}$  соответственно;  $p = 0,0034$ ) зонах легких. **Заключение.** У больных БА с ОГР ДП отмечено увеличение ВНЛ с более выраженными нарушениями легочной вентиляции в средних и нижних отделах легких.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, осмотический стимул, мультиспиральная компьютерная томография, трехмерная волюметрия, воздухонаполненность легких.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без участия спонсоров.

**Этическая экспертиза.** Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 266 от 19.06.03. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (Протокол №120/1 от 25.10.17).

Для цитирования: Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2021; 31 (6): 749–758. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758

## Changes in lung inflation in asthma in patients with osmotic airway hyperresponsiveness

Evgeniya Yu. Afanas'eva, Anna G. Prikhodko, Andrey V. Il'in, Juliy M. Perelman ✉

Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology: ul. Kalina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia

## Abstract

The scientific literature does not provide enough information on whether bronchial hyperresponsiveness to hypoosmotic stimulus in patients with asthma can lead to more pronounced disturbances of regional lung ventilation. **Aim.** to characterize lung inflation in asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness. **Methods.** The lung inflation was studied by body plethysmography, as well as by three-dimensional volumetry, planimetry, and multispiral CT densitometry in 24 patients (group 1) with persistent mild asthma and osmotic airway hyperresponsiveness, identified by the bronchoprovocation test with inhalation of distilled water (IDW) (the average  $\Delta\text{FEV}_1$  was  $-21.1 \pm 3.2\%$ ). The comparison group (group 2) consisted of 49 patients with no response to IDW (the average  $\Delta\text{FEV}_1$  was  $-3.7 \pm 0.5\%$ ;  $p = 0.00001$ ). **Results.** Group 1 had lower lung function ( $\text{FEV}_1$  was  $83.6 \pm 4.5\%$ ;  $\text{FEF}_{50}$  was  $58.1 \pm 5.8\%$ ) at baseline in comparison with the group 2 ( $96.7 \pm 2.2\%$ ,  $p = 0.0042$  and  $75.5 \pm 2.2\%$ ,  $p = 0.016$ , respectively) and higher indices of lung inflation at body plethysmography (RV was  $153.2 \pm 12.5$  and  $127.5 \pm 4.0\%$ , respectively;  $p = 0,027$ ; RV/TLC was  $128.8 \pm 5.5$  and  $109.9 \pm 2.8\%$ , respectively;  $p = 0.015$ ). According to three-dimensional volumetry, the indicators of expiratory lung inflation ( $526.0 \pm 117.8 \text{ vox}$ ) and average residual inflation of both lungs ( $13.1 \pm 2.6 \text{ vox}$ ) in group 1 were significantly higher than in group 2 ( $301.5 \pm 55.8 \text{ vox}$ ,  $p < 0.05$  and  $9.1 \pm 1.6 \text{ vox}$ ,  $p < 0,05$ , respectively). The patients with osmotic airway hyperresponsiveness also showed higher values of the expirato-

ry area in the middle zone ( $235.3 \pm 29.4$  and  $149.2 \pm 14.9$  pix, respectively;  $p = 0.0047$ ) and the lower zone ( $292.3 \pm 37.9$  and  $178.6 \pm 18.6$  pix, respectively;  $p = 0.0034$ ) of the lungs. **Conclusion.** Asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness have lung hyperinflation with impaired lung ventilation predominantly in the middle and lower zones.

**Key words:** asthma, airway hyperresponsiveness, osmotic stimulus, multispiral computed tomography, three-dimensional volumetry, lung inflation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest related to this publication.

**Funding.** This study was not sponsored.

**Ethical review.** The clinical trial was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association “Ethical principles for conducting scientific medical research with human participation”, as amended in 2000 and “Rules for Good Clinical Practice in the Russian Federation” approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 19, 2003 No.266. All patients signed informed consent to participate in the study in accordance with the protocol approved by the local Committee on Biomedical Ethics of the Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology (meeting minutes No.120/1 of 25.10.17).

For citation: Afanas'eva E.Yu., Prikhodko A.G., Il'in A.V., Perelman J.M. Changes in lung inflation in asthma in patients with osmotic airway hyperresponsiveness. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (6): 749–758 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758

Черты муссонного климата, характерные для Дальневосточного региона в летний период и межсезонье, сочетают в себе высокую относительную влажность воздуха и колебания температуры окружающей среды. Доказано, что действие экзогенных триггеров (холодный воздух, высокая влажность) приводит к изменению бронхиальной проходимости, вызывая бронхоспастическую реакцию у высокочувствительных лиц [1–3]. Показано, что частота встречаемости реакции на осмотический стимул регистрируется примерно у 58 % больных бронхиальной астмой (БА) и 53 % больных хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких [2]. Для лиц, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания, контрастные изменения влажности приводят к клинически значимому ухудшению течения заболевания, потере контроля, существенно снижая качество жизни [1–3].

Общепризнанно, что бронхиальная гиперреактивность — достоверная мера функциональных изменений дыхательной системы при БА, связанная с обратимым компонентом обструкции — сопровождается гиперинфляцией легких с последующим нарушением их газообменной функции. В работах А.В. Ильина и соавт. [4–6], исследовавших воздухонаполненность легких (ВНЛ) методом компьютерной томографии (КТ) с зональной денситометрией и трехмерной волюметрией у больных БА, показано, что присутствие реакции на холод сопровождается нарастанием гиперинфляции легких, а низкий уровень контроля связан с усилением степени неравномерности легочной вентиляции, в большей степени — в нижних отделах легких. Однако в научной литературе информации о том, может ли влияние гиперреактивности бронхов на гипоосмотический стимул у больных БА также приводить к более выраженным нарушениям региональной вентиляции, недостаточно.

Целью исследования явилось выявление особенностей ВНЛ у больных БА с осмотической гиперреактивностью (ОГР) дыхательных путей (ДП).

## Материалы и методы

Обследованы пациенты ( $n = 73$ : 25 мужчин, 48 женщин европеоидной расы; средний возраст —  $37,8 \pm 1,1$  года; рост —  $168,1 \pm 1,0$  см, масса тела —  $76,6 \pm 1,7$  кг) с легким персистирующим течением БА. Ди-

агноз БА устанавливался согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра в соответствии с критериями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma — GINA*) [7]. Исследование, проведенное с соблюдением требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (*Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*), 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25.06.12), одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Критерием включения послужило отсутствие общих противопоказаний для проведения всех функциональных исследований. Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями совместного пересмотра Американского торакального и Европейского респираторного обществ [8–10].

Обследование пациентов проводилось в течение 3 визитов:

- при 1-м визите с целью оценки клинического состояния и контроля над заболеванием все больные заполняли валидизированный тест по контролю над БА (*Asthma Control Test — АСТ; Quality Metric Inc.*, 2002), затем проводилась оценка вентиляционной функции легких с анализом параметров кривой «поток—объем» форсированного выдоха (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, пиковая объемная скорость, максимальная объемная скорость на участке кривой «поток—объем» форсированного выдоха между 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС<sub>50–75</sub>), средняя объемная скорость на участке кривой «поток—объем» форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub>)) при стандартной спирометрии на аппарате *Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария)* с последующим исследованием показателей на обратимость бронхиальной обструкции через 15 мин после ингаляции β<sub>2</sub>-адреномиметика (сальбутамол 400 мкг);
- при 2-м визите методами общей плетизмографии и КТ определялась ВНЛ;

- в рамках 3-го визита с целью распределения больных в группы проводилось исследование реактивности ДП на гипоосмолярный стимул при проведении стандартной бронхопровокационной пробы ультразвуковой ингаляции дистиллированной воды (ИДВ) [3, 11].

Для производства аэрозоля использовался ультразвуковой ингалятор «Вулкан-3» («Утес», Россия). Средний диаметр 80 % частиц распыляемого аэрозоля составлял  $\leq 5$  мкм, 20 % –  $\leq 20$  мкм, производительность –  $2,5 \text{ см}^3 / \text{мин}$  при температуре распыляемой жидкости  $37,3 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $310 \pm 4 \text{ }^\circ\text{K}$ ), рабочая емкость сосуда для раствора –  $40 \text{ см}^3$ .

Протокол исследования с ИДВ включал 2 последовательные ингаляции по 3 мин каждая. Для 1-й ингаляции использовались 30 мл стерильного изотонического 0,9%-го раствора натрия хлорида, для 2-й – такое же количество дистиллированной воды. Ингаляции выполнялись через рот при произвольном спокойном дыхании со случайной частотой в положении сидя с исключением носового дыхания путем наложения носового зажима. Вентиляционная функция до и после ИДВ оценивалась по данным спирометрии форсированного выдоха перед началом теста, сразу после ингаляции изотонического раствора и двукратно – после следующей за спирометрией ИДВ на 1-й и 5-й минутах восстановительного периода.

Для оценки реакции ДП на бронхопровокацию рассчитывалась разница ( $\Delta$ ) между абсолютными значениями показателей до и после пробы ( $\%_{\text{исх}}$ ). Основным критерием для установления диагноза ОГР ДП служило снижение  $\text{ОФВ}_1 \geq 10 \%_{\text{исх}}$  на 1-й минуте восстановительного периода и  $> 15 \%_{\text{исх}}$  – на 5-й минуте восстановительного периода [1, 3, 12].

В соответствии со стандартами проведения бронхопровокационных проб минимум за 6–24 ч до предполагаемого исследования пациенты воздерживались от приема препаратов [9, 10].

Оценка бронхиальной проходимости и ВНЛ проводилась методом общей плетизмографии (*Power Cube BODY+*, Гансхорн, Германия) [13]. Анализировались показатели бронхиального сопротивления на выдохе ( $R_{\text{ав}}$ ), общей емкости (ОЕЛ) и остаточного объема (ООЛ) легких, ООЛ / ОЕЛ, внутригрудного объема газа (ВГО) ( $\%_{\text{долж}}$ ).

КТ легких выполнялась на мультиспиральном томографе *Activion-16* (*Toshiba*, Япония) в экспираторную и инспираторную фазы дыхания [14]. Результаты обрабатывались с помощью стандартного программного обеспечения томографа путем построения 3D-моделей легких в денситометрическом диапазоне от  $-850 \text{ НУ}$  и ниже, что соответствует плотности воздуха. По трехмерным моделям оценивались следующие объемные параметры, измеренные в вокселях (*vox*):

- экспираторная воздухонаполненность правого легкого ( $\text{ЭВ}_\text{п}$ );
- экспираторная воздухонаполненность левого легкого ( $\text{ЭВ}_\text{л}$ );
- суммарная экспираторная воздухонаполненность правого и левого легких ( $\text{ЭВ}_2$ );

- инспираторная воздухонаполненность правого легкого ( $\text{ИВ}_\text{п}$ );
- инспираторная воздухонаполненность левого легкого ( $\text{ИВ}_\text{л}$ );
- суммарная инспираторная воздухонаполненность правого и левого легких ( $\text{ИВ}_2$ ).

Исходя из этого, рассчитывались относительный параметр ВНЛ (%) в фазу максимального вдоха и максимального выдоха для правого ( $\text{ОВ}_\text{п}$ ) легкого, равный  $\text{ЭВ}_\text{п} / \text{ИВ}_\text{п}$ , и левого ( $\text{ОВ}_\text{л}$ ) легкого, равный  $\text{ЭВ}_\text{л} / \text{ИВ}_\text{л}$ , а также суммарный  $\text{ОВ}_2$ , равный  $\text{ЭВ}_2 / \text{ИВ}_2$ .

Для количественной оценки зональной ВНЛ фиксировался ряд планиметрических и денситометрических показателей. В экспираторную фазу получены следующие планиметрические экспираторные показатели:

- в верхней зоне правого легкого ( $\text{ЭП}_1$ );
- в средней зоне правого легкого ( $\text{ЭП}_2$ );
- в нижней зоне правого ( $\text{ЭП}_3$ ) легкого и соответственно в верхней ( $\text{ЭЛ}_1$ ), средней ( $\text{ЭЛ}_2$ ) и нижней ( $\text{ЭЛ}_3$ ) зонах левого легкого.

На основе значений планиметрических показателей рассчитывалось соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого для:

- верхней ( $\text{ЭГП}_1$ ), средней ( $\text{ЭГП}_2$ ) и нижней ( $\text{ЭГП}_3$ ) зон правого легкого;
- верхней ( $\text{ЭГЛ}_1$ ), средней ( $\text{ЭГЛ}_2$ ) и нижней ( $\text{ЭГЛ}_3$ ) зон левого легкого.

Кроме того, оценивались следующие экспираторные денситометрические показатели по зонам для:

- правого ( $\text{ЭДП}_1$ ,  $\text{ЭДП}_2$ ,  $\text{ЭДП}_3$ ) легкого;
- левого ( $\text{ЭДЛ}_1$ ,  $\text{ЭДЛ}_2$ ,  $\text{ЭДЛ}_3$ ) легкого.

Единицей измерения зональных показателей планиметрии являлся пиксель (*pix*), денситометрических – единица Хаунсфилда (НУ).

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью стандартных методов вариационной статистики. Все исследованные переменные в выборках отвечали нормальному распределению. Числовые значения представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Для определения достоверности различий использовались непарный (*t*) критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова для репрезентативного анализа. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводился классический корреляционный анализ по Пирсону (*r*). Для всех величин принимался во внимание уровень значимости (*p*), равный 0,05.

## Результаты

По результатам бронхопровокационной пробы с ИДВ у 24 (33 %) больных (1-я группа) выявлено наличие ОГР ДП ( $\Delta\text{ОФВ}_1 - (-21,1) \pm 3,2 \%$ ), у 49 (67 %) больных (2-я группа) реакция на данный стимул ( $\Delta\text{ОФВ}_1 - (-3,7) \pm 0,5 \%$ ;  $p = 0,00001$ ) отсутствовала. Достоверных различий уровня контроля над заболеванием, согласно АСТ, по группам не выявлено ( $13,9 \pm 0,97$  и  $16,5 \pm 1,1$  балла соответственно;  $p = 0,10$ ).

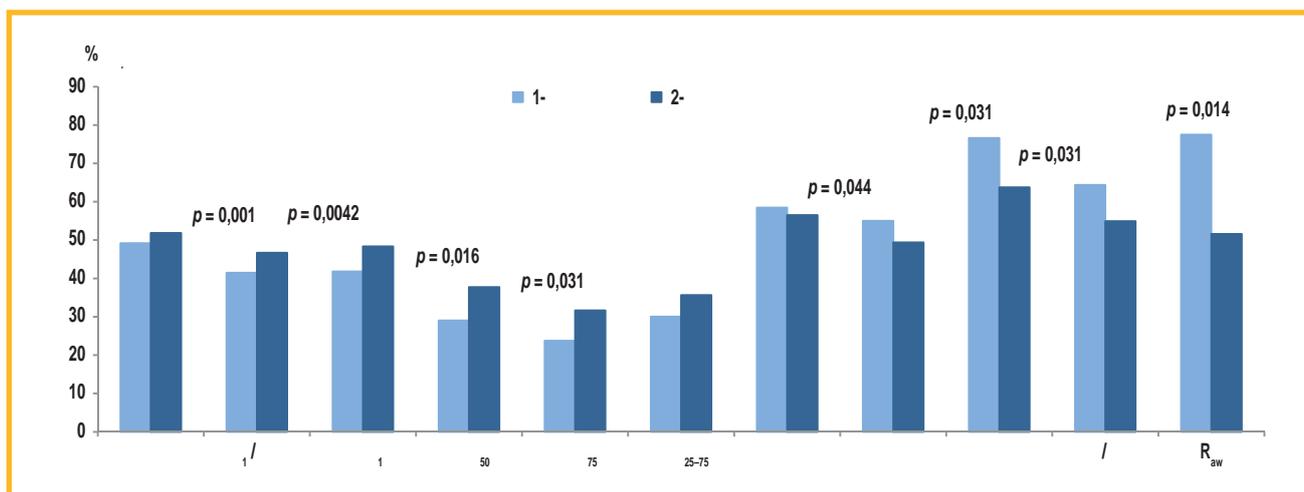


Рис. 1. Показатели вентиляционной функции и воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой  
Figure 1. Indicators of lung function and lung inflation in patients with asthma

Несмотря на то, что показатели у больных обеих групп не отличались по уровню контроля над заболеванием, отмечены статистически значимые межгрупповые различия исходных параметров вентиляционной функции легких. У пациентов 1-й группы значения  $ОФВ_1$ ,  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$  были достоверно ниже по сравнению с таковыми у больных без признаков ОГР ДП (рис. 1). При проведении пробы с  $\beta_2$ -адреномиметиком прирост  $ОФВ_1$  в группе пациентов с реакцией на осмотический стимул составил  $16,2 \pm 4,0 \%$ , что достоверно превышало таковой у лиц 2-й группы ( $7,5 \pm 1,2 \%$ ;  $p = 0,007$ ).

При оценке бронхиального сопротивления и параметров ВНЛ, полученных методом бодиплетизмографии, отмечено достоверное увеличение  $R_{ав}$  ( $155,0 \pm 20,0 \%$ ), ООЛ ( $153,2 \pm 12,5 \%$ ) и индекса ООЛ / ОЕЛ ( $128,8 \pm 5,5 \%$ ) у пациентов 1-й группы по сравнению

с таковыми у пациентов 2-й группы, у которых средние значения данных показателей составили  $103,2 \pm 10,6 \%$  ( $p = 0,014$ ),  $127,5 \pm 4,0 \%$  ( $p = 0,027$ ) и  $109,9 \pm 2,8 \%$  ( $p = 0,015$ ) соответственно (см. рис. 1), что отражало гиперинфляцию легких у больных с ОГР ДП, обусловленную в т. ч. неравномерной обструкцией на уровне мелких бронхов. Об этом свидетельствуют также данные спирометрического исследования – у больных с гиперреактивностью бронхов на осмотический стимул значения  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$  были существенно ниже по сравнению с таковыми у лиц, у которых реакция на ИДВ не наблюдалась. Кроме того, у этих больных выявлена высокая лабильность данных показателей при пробе с  $\beta_2$ -агонистом ( $\Delta МОС_{50} - 42,1 \pm 9,9$  и  $27,2 \pm 8,1 \%$  соответственно;  $p = 0,0021$ ).

При анализе данных, полученных методом трехмерной волюметрии, выявлено достоверное отличие

Таблица 1  
Сравнительный анализ показателей трехмерной волюметрии у больных БА ( $M \pm m$ )

Table 1  
Comparative analysis of three-dimensional volumetric indices in patients with asthma ( $M \pm m$ )

Показатели	1-я группа	$\sigma$	2-я группа	$\sigma$	Значимость различий, p
$ИВ_{п, vox}$	$1\ 931,3 \pm 154,4$	780,5	$1\ 750,6 \pm 115,0$	819,7	0,356
$ИВ_{л, vox}$	$1\ 782,9 \pm 145,5$	738,3	$1\ 542,3 \pm 99,5$	718,9	0,169
$ИВ_2, vox$	$3\ 714,2 \pm 298,4$	1\ 510,8	$3\ 292,9 \pm 213,4$	1\ 529,1	0,253
$ЭВ_{п, vox}$	$253 \pm 46,0$	225,4	$162,9 \pm 20,8$	145,6	0,129
$ЭВ_{л, vox}$	$273 \pm 43,3$	212,2	$138,6 \pm 15,9$	111,3	0,026
			$p_1 = 0,031$		
$ЭВ_2, vox$	$526 \pm 91,8$	449,8	$301,5 \pm 35,8$	250,6	0,044
$ОВ_{п, \%}$	$12,2 \pm 2,4$	11,8	$9,4 \pm 1,2$	8,4	0,337
$ОВ_{л, \%}$	$13,9 \pm 1,9$	9,3	$8,8 \pm 1,1$	7,7	0,086
$ОВ_2, \%$	$13,1 \pm 2,6$	12,7	$9,1 \pm 1,0$	7,0	0,042

Примечание:  $ИВ_{п}$  – инспираторная воздухонаполненность правого легкого;  $ИВ_{л}$  – инспираторная воздухонаполненность левого легкого;  $ИВ_2$  – суммарная инспираторная воздухонаполненность правого и левого легкого;  $ЭВ_{п}$  – экспираторная воздухонаполненность правого легкого;  $ЭВ_{л}$  – экспираторная воздухонаполненность левого легкого;  $ЭВ_2$  – суммарная экспираторная воздухонаполненность правого и левого легкого;  $ОВ_1$  – относительная воздухонаполненность при максимальном выдохе для правого легкого;  $ОВ_{л}$  – относительная воздухонаполненность при максимальном выдохе для левого легкого;  $ОВ_2$  – соотношение показателей экспираторной и инспираторной воздухонаполненности правого и левого легкого; p – достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группами;  $p_1$  – достоверность различий показателя между правым и левым легким;  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение.

Note: p, the significance of the differences in the indicator between group 1 and group 2;  $p_1$ , the significance of the differences in the indicator between the right and left lungs;  $\sigma$ , the standard deviation.

значений экспираторной воздушнонаполненности, измеренных в условных объемных единицах, и относительных величин экспираторно-инспираторной воздушнонаполненности (%) левого легкого у пациентов 1-й группы в сторону их увеличения относительно таковых значений у больных 2-й группы (табл. 1). Также выявлены различия в значениях показателей, отражающих общую (суммарную) воздушнонаполненность обоих легких в конце выдоха ( $ЭВ_2$ ), которые у пациентов 1-й и 2-й групп отличались с достоверностью  $p < 0,05$  по критерию Манна–Уитни (относительные экспираторно-инспираторные показатели  $ОВ_2$  отличались с достоверностью той же степени по критерию Колмогорова–Смирнова).

С целью определения регионарных дефектов вентилиации проведен сравнительный анализ зональных плоскостных параметров, полученных при КТ-планиметрии и денситометрии, при условном разделении

каждого легкого на верхнюю, среднюю и нижнюю зоны. Найдены достоверные межгрупповые различия в экспираторных и относительных экспираторно-инспираторных планиметрических и денситометрических показателях (табл. 2).

У больных с ОГР ДП более высокие количественные значения экспираторной воздушнонаполненности получены в средних и нижних зонах обоих легких, в сравнении с больными, не реагировавшими на ИДВ. В верхних зонах обоих легких достоверной разницы между пациентами обеих групп не выявлено. Такие же межгрупповые различия прослеживались и при сравнении относительных экспираторно-инспираторных показателей. Если оценивать зональные внутригрупповые различия, то в 1-й группе отмечено более значимое увеличение ВНЛ в экспираторную фазу дыхания в средних и нижних зонах обоих легких относительно верхних зон с максимально высокими значениями

Таблица 2  
Сравнительный анализ планиметрических экспираторных и относительных экспираторно-инспираторных показателей ( $M \pm m$ )

Table 2  
Comparative analysis of planimetric expiratory and relative expiratory-inspiratory indices ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я группа	$\sigma$	2-я группа	$\sigma$	Значимость различий, $p$
$ЭП_1, \rho_{1x}$	$116,3 \pm 15,7$ $p_2 = 0,0003$	76,9	$92,5 \pm 10,6$ $p_2 = 0,0001$	74,2	0,204
$ЭЛ_1, \rho_{1x}$	$110,3 \pm 14,1$ $p_2 = 0,0008$	69,1	$82,9 \pm 9,1$ $p_1 < 0,05$	63,7	0,099
$ЭП_2, \rho_{1x}$	$256,1 \pm 25,2$ $p_4 = 0,0112$	123,5	$184 \pm 16,4$ $p_4 = 0,0008$	114,8	0,015
$ЭЛ_2, \rho_{1x}$	$235,3 \pm 29,4$	144,1	$149,2 \pm 14,9$ $p_1 < 0,001$	104,3	0,005
$ЭП_3, \rho_{1x}$	$375,8 \pm 31,2$ $p_3 = 0,00001$	152,9	$273,3 \pm 21,9$ $p_3 = 0,00001$	153,3	0,009
$ЭЛ_3, \rho_{1x}$	$292,3 \pm 37,9$ $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,0001$	185,7	$178,6 \pm 18,6$ $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,0001$	130,2	0,003
$ЭГП_1, \%$	$27 \pm 3,1$	15,2	$19,9 \pm 2,2$	15,4	0,061
$ЭГЛ_1, \%$	$27,9 \pm 3,2$	15,7	$18,5 \pm 1,9$	13,3	0,009
$ЭГП_2, \%$	$31,1 \pm 2,7$	13,2	$22,8 \pm 1,9$ $p_4 = 0,0131$	13,3	0,012
$ЭГЛ_2, \%$	$31,1 \pm 3,2$	15,7	$20,2 \pm 1,9$ $p_1 < 0,001$	13,3	0,003
$ЭГП_3, \%$	$38,8 \pm 2,5$ $p_3 = 0,0013$	12,3	$30 \pm 2,3$ $p_3 = 0,0028$	16,1	0,018
$ЭГЛ_3, \%$	$37,3 \pm 3,6$ $p_3 = 0,0434$	17,6	$26 \pm 2,8$ $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,0274$	19,6	0,017

Примечание:  $ЭП_1, ЭП_2, ЭП_3$  – экспираторный показатель соответственно в верхней, средней и нижней зонах правого легкого;  $ЭЛ_1, ЭЛ_2, ЭЛ_3$  – экспираторный показатель соответственно в верхней, средней и нижней зонах левого легкого;  $ЭГП_1, ЭГП_2, ЭГП_3$  – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для верхней, средней, нижней зон правого легкого;  $ЭГЛ_1, ЭГЛ_2, ЭГЛ_3$  – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для верхней, средней, нижней зон левого легкого;  $p$  – достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группами;  $p_1$  – достоверность различий показателя между правым и левым легким; достоверность различий показателя между зонами легкого:  $p_2$  – верхней и средней,  $p_3$  – верхней и нижней,  $p_4$  – средней и нижней.

Note:  $p$ , the significance of the differences in the indicator between group 1 and group 2;  $p_1$ , the significance of the differences in the indicator between the right and left lungs;  $p_2$ , the significance of the differences in the indicator between the upper and middle zones of the lung;  $p_3$ , between the upper and lower zones;  $p_4$ , between the middle and lower zones.

в нижней зоне правого легкого. У больных 2-й группы наблюдалась схожая тенденция, но со значительными изменениями в средней и нижней зонах справа. При количественном анализе экспираторных денситометрических параметров в среднем в 1-й группе также установлены более высокие величины показателей (НУ) с достоверно более значимыми зональными отличиями в левом легком и нижней зоне правого легкого относительно 2-й группы (табл. 3).

На рис. 2 показаны трехмерные реконструкции данных КТ органов грудной клетки, выполненные при максимальном выдохе, где видны участки ги-

перинфляции легочной ткани, соответствующие по плотности от  $-850$  НУ и ниже, одного из пациентов с гиперреактивностью ДП на ИДВ (см. рис. 2А) и 2-го больного, не реагировавшего на ИДВ (см. рис. 2В). У больного с ОГР ДП в экспираторную фазу дыхания визуализируются обширные области повышенной ВНЛ.

В обеих группах прослеживалась прямая корреляционная связь между показателями ВНЛ, полученными при бодиплетизмографии и трехмерной КТ-волуметрии (табл. 4). При трехмерной волуметрии не только количественно оценены нарушения вентиляционной

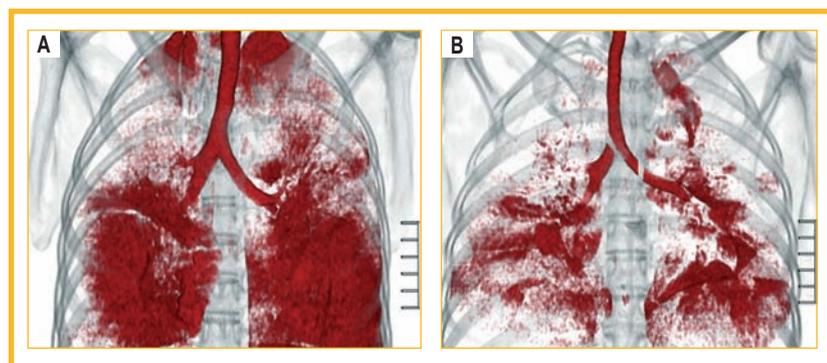
**Таблица 3**  
**Сравнительный анализ денситометрических экспираторных показателей ( $M \pm m$ )**

**Table 3**  
**Comparative analysis of densitometric expiratory indices ( $M \pm m$ )**

Показатель, НУ	1-я группа	$\sigma$	2-я группа	$\sigma$	Значимость различий, $p$
ЭДП <sub>1</sub>	741,2 ± 9,4	46,2	712,7 ± 9,3	65,1	0,055
ЭДЛ <sub>1</sub>	750,7 ± 9,6	47,1	712,3 ± 10,7	74,9	0,022
ЭДП <sub>2</sub>	748,2 ± 11,3	79,1	722,1 ± 8,7	60,9	0,076
ЭДЛ <sub>2</sub>	752,4 ± 12,1	59,3	710,1 ± 10,0	70,0	0,012
			$p_1 < 0,001$		
ЭДП <sub>3</sub>	765,8 ± 9,0	44,1	734,6 ± 8,1	56,7	0,018
	$p_3 = 0,0462$				
ЭДЛ <sub>3</sub>	762,2 ± 11,5	56,4	716,5 ± 9,8	68,6	0,005
			$p_1 < 0,001$		

Примечание: ЭДП<sub>1</sub>, ЭДП<sub>2</sub>, ЭДП<sub>3</sub> – экспираторные денситометрические показатели соответственно в верхней, средней и нижней зонах правого легкого; ЭДЛ<sub>1</sub>, ЭДЛ<sub>2</sub>, ЭДЛ<sub>3</sub> – экспираторные денситометрические показатели соответственно в верхней, средней и нижней зонах левого легкого;  $p$  – достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группами; достоверность различий показателя между:  $p_1$  – правым и левым легким,  $p_3$  – верхней и нижней зонами легкого.

Note:  $p$ , the significance of the differences in the indicator between group 1 and group 2; reliability of differences in the indicator between:  $p_1$  – right and left lungs,  $p_3$  – upper and lower zones of the lung.



**Рис. 2.** Трехмерные модели воздухонаполненности легких в экспираторную фазу дыхания: А – у больного бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей; В – у больного без гиперреактивности. Примечание: красным цветом выделены участки гиперинфляции легочной ткани, соответствующие по плотности от  $-850$  НУ и ниже

Figure 2. Three-dimensional models of air volume in the lungs in the expiratory phase: A, asthma patient with osmotic airway hyperresponsiveness; B, patient without the airway hyperresponsiveness. Note: Areas of lung hyperinflation, corresponding to the density from  $-850$  HU and below, are highlighted in red.

**Таблица 4**  
**Корреляционные взаимосвязи между параметрами воздухонаполненности легких, измеренными при бодиплетизмографии и компьютерной томографии**

**Table 4**  
**Correlation between lung inflation indices, measured by bodyplethysmography and computed tomography**

Параметр	1-я группа				2-я группа			
	ЭВ <sub>2</sub>		ОВ <sub>2</sub>		ЭВ <sub>2</sub>		ОВ <sub>2</sub>	
	$r$	$p$	$r$	$p$	$r$	$p$	$r$	$p$
ООЛ	0,37	0,0015	0,49	0,00001	0,49	0,0003	0,61	0,00001
ООЛ / ОЕЛ	0,31	0,0081	0,43	0,0002	0,45	0,0009	0,55	0,00001

Примечание: ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ЭВ<sub>2</sub> – экспираторная воздухонаполненность правого и левого легких; ОВ<sub>2</sub> – соотношение показателей экспираторной и инспираторной воздухонаполненности правого и левого легких.

Таблица 5  
Корреляционные связи параметров вентиляционной функции легких в группе больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей

Table 5  
Correlation interrelationships of the lung function indices in the group of patients with osmotic airway hyperresponsiveness

Показатель	ОФВ <sub>1</sub>		МОС <sub>50</sub>		МОС <sub>75</sub>		СОС <sub>25-75</sub>	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ЭВ <sub>2</sub>	-0,44	0,026	-0,56	0,0041	-	-	-0,56	0,005
ОВ <sub>2</sub>	-0,44	0,026	-0,62	0,0013	-0,42	0,041	-0,61	0,002
ЭП <sub>2</sub>	-	-	-0,63	0,001	-	-	-0,60	0,003
ЭЛ <sub>2</sub>	-0,48	0,015	-0,68	0,00001	-0,43	0,038	-0,65	0,001
ЭП <sub>3</sub>	-	-	-0,62	0,001	-	-	-0,62	0,002
ЭЛ <sub>3</sub>	-0,48	0,014	-0,48	0,014	-0,41	0,047	-0,62	0,002
ЭГП <sub>2</sub>	-0,48	0,017	-0,69	0,00001	-0,45	0,033	-0,69	0,00001
ЭГЛ <sub>2</sub>	-0,51	0,011	-0,71	0,00001	-0,47	0,023	-0,69	0,00001
ЭГП <sub>3</sub>	-0,42	0,042	-0,65	0,001	-0,46	0,029	-0,67	0,001
ЭГЛ <sub>3</sub>	-0,52	0,01	-0,68	0,00001	-0,45	0,032	-0,66	0,001
ЭДП <sub>2</sub>	-	-	-0,65	0,00001	-	-	-0,58	0,003
ЭДЛ <sub>2</sub>	-	-	-0,71	0,00001	-	-	-0,63	0,001
ЭДП <sub>3</sub>	-	-	-0,71	0,00001	-0,420,04	-	-0,65	0,001
ЭДЛ <sub>3</sub>	-0,40	0,045	-0,71	0,00001	-	-	-0,63	0,001

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС<sub>50</sub> – максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких; МОС<sub>75</sub> – максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких; СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость на участке кривой «поток-объем» форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; ЭВ<sub>2</sub> – экспираторная воздухонаполненность правого и левого легких; ОВ<sub>2</sub> – соотношение показателей экспираторной и инспираторной воздухонаполненности правого и левого легких; ЭП<sub>2</sub>, ЭП<sub>3</sub> – экспираторный показатель в средней и нижней зонах правого легкого; ЭЛ<sub>2</sub>, ЭЛ<sub>3</sub> – экспираторный показатель в средней и нижней зонах левого легкого; ЭГП<sub>2</sub>, ЭГП<sub>3</sub> – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для средней и нижней зон правого легкого; ЭГЛ<sub>2</sub>, ЭГЛ<sub>3</sub> – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для средней и нижней зон левого легкого; ЭДП<sub>2</sub>, ЭДП<sub>3</sub> – экспираторные денситометрические показатели соответственно в средней и нижней зонах правого легкого; ЭДЛ<sub>2</sub>, ЭДЛ<sub>3</sub> – экспираторные денситометрические показатели соответственно в средней и нижней зонах левого легкого.

функции как суммарно в обоих легких, так и в каждом по отдельности, но и показана их локализация.

Выявлена тесная обратная связь МОС<sub>50</sub> с ВГО ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,008$ ) и ООЛ ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,019$ ) в общей группе больных, однако только в 1-й группе были найдены достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями ВНЛ, измеренными по результатам КТ, и исходными значениями бронхиальной проходимости, полученными при спирометрии (табл. 5). При этом скоростные показатели форсированного выдоха (МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub>), которые отражают проходимость дистальных бронхов, с высокой достоверностью коррелировали со всеми экспираторными показателями волюметрии, планиметрии и денситометрии. Обращает на себя внимание то, что значение индекса ОВ<sub>2</sub> тесно связано с исходными параметрами бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, СОС<sub>25-75</sub>) (табл. 5). Кроме того, у больных 1-й группы обнаружена связь между ОВ<sub>2</sub> и степенью выраженности реакции ДП ( $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub>) на пробу ИДВ ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,0118$ ), а волюметрический показатель ЭВ<sub>2</sub> коррелировал с  $\Delta$ МОС<sub>50</sub> ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,0233$ ). Из этого следует, что в генезе гиперинфляции легких важны как исходный уровень проходимости дистальных бронхов, так и степень ответа бронхов на осмотический стимул. Очевидно, что чрезмерная реакция дистальных бронхов, в свою очередь, может приводить к дефектам распределения вентиляции и нарушению легочного газообмена.

## Обсуждение

Показано, что у больных БА с ОГР ДП наблюдаются более значимые нарушения легочной вентиляции. Гетерогенность бронхиальной обструкции у таких пациентов характеризовалась появлением структурно-функциональных дефектов региональной вентиляции, связанных с увеличением участков перерастяжения эластических структур легких, наличием «воздушных ловушек», создающих картину мозаичности изменений, что сопровождалось слиянием локальных зон гиперинфляции в практически тотальную (см. рис. 2).

При оценке различными методами гетерогенных изменений в рентгеноструктуре легких у больных с разными типами реакции на осмотический стимул показано, что у пациентов с наличием ОГР ДП наблюдалось увеличение экспираторной ВНЛ по данным трехмерной волюметрии и бодиплетизмографии. Найденные отличия показателей зональной планиметрии и денситометрии свидетельствовали о зональной неравномерности легочной вентиляции с более значимыми нарушениями в правом легком, особенно в нижней его зоне. О прогрессировании структурно-функциональных нарушений у этих больных свидетельствовало и более выраженное снижение проходимости мелких бронхов, проявлявшееся увеличением показателей ВГО, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ и снижением МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub>.

В настоящее время концепции неоднородности бронхиальной обструкции уделяется особое внимание. За последние несколько десятилетий появились существенные доказательства того, что гетерогенное сужение, особенно в периферических ДП, является ключевым фактором снижения механической и вентиляционной функции при заболеваниях легких. Предполагается, что клинические фенотипы и молекулярные эндотипы взаимосвязаны с генетическими факторами, которые могут играть ключевую роль в нарушении легочной функции при БА, приводя к появлению структурной гетерогенности нарушений и вытекающих из этого в разной степени функциональных дефектов [15].

По данным ранее опубликованных работ по исследованию влияния низких температур на ВНЛ у больных БА показано, что при наличии холодовой гиперреактивности ДП в большей степени увеличены значения ВНЛ по данным как трехмерной волюметрии, так и по результатам бодиплетизмографии [4–6]. Очевидно, что большинство физических стимулов (холодный воздух, высокая относительная влажность) способны вызывать структурные неоднородные изменения в ДП, приводящие к их дисфункции у больных БА. В ряде литературных источников описывается заметная гетерогенная реакция ДП после вдыхания метахолина [16, 17]. При КТ-визуализации участки бронхоконстрикции чередуются с участками парадоксального расширения ДП, присутствующими в бронхах всех калибров [16, 17]. Из этого следует, что у больных БА реакция на бронхопровокационные стимулы сопровождается неоднородностью бронхиальной обструкции и тенденцией к развитию гиперинфляции. Наличие гиперреактивности ДП у больных БА в качестве патогенетического фактора само по себе оказывает значительное влияние на течение заболевания и ведет к нарастанию вентиляционных нарушений [15].

По данным ранее проведенных исследований показано, что ОГР ДП отводится особая роль, которая может предопределить характер течения БА и связана с комплексными физиологическими нарушениями, обусловленными генотипическими и фенотипическими особенностями бронхиальной реактивности. Данные нарушения связаны с негативными последствиями активации катионных каналов семейства TRPV, типом клеточного воспаления и другими молекулярными механизмами и сопровождаются структурной перестройкой респираторного тракта [1, 2]. При использовании в диагностике вентиляционных нарушений у больных БА современных методик и медицинского оборудования возможно не только оценить степень выраженности патологических нарушений, увидеть общую картину изменений на основе построения трехмерных моделей, но и определить точную локализацию процесса, дать зональную подробную характеристику с указанием региональных особенностей вентиляции [18, 19]. Однако несмотря на значимый прогресс в оценке неоднородности бронхиальной обструкции у больных БА, остаются «белые пятна» в изучении механизмов формирования гетерогенной реакции бронхов под воздействием различных

физико-химических стимулов, при которых требуются дальнейшие научные исследования. Решение данного вопроса позволит найти новые подходы при лечении БА с индивидуальным подбором терапии.

## Заключение

Таким образом, по результатам исследования показано, что у больных БА присоединение гиперреактивности ДП к осмотическому стимулу сопровождается увеличением ВНЛ, более выраженным нарушением легочной вентиляции и нарастанием ее зональной неравномерности.

## Список сокращений

БА – бронхиальная астма  
 ВГО – внутригрудной объем газа  
 ВНЛ – воздухонаполненность легких  
 ДП – дыхательные пути  
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
 ИВ<sub>2</sub> – суммарная инспираторная воздухонаполненность правого и левого легких  
 ИВ<sub>л</sub> – инспираторная воздухонаполненность левого легкого  
 ИВ<sub>п</sub> – инспираторная воздухонаполненность правого легкого  
 ИДВ – ингаляция дистиллированной водой  
 КТ – компьютерная томография  
 МОС<sub>50</sub> – максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких  
 МОС<sub>75</sub> – максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких  
 ОВ<sub>2</sub> – соотношение суммарных показателей экспираторной и инспираторной воздухонаполненности правого и левого легких  
 ОВ<sub>л</sub> – соотношение экспираторной и инспираторной воздухонаполненности левого легкого  
 ОВ<sub>п</sub> – соотношение экспираторной и инспираторной воздухонаполненности правого легкого  
 ОГР – осмотическая гиперреактивность  
 ОЕЛ – общая емкость легких  
 ООЛ – остаточный объем легких  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 СОС<sub>25–75</sub> – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ЭВ<sub>2</sub> – суммарная экспираторная воздухонаполненность правого и левого легких  
 ЭВ<sub>л</sub> – экспираторная воздухонаполненность левого легкого  
 ЭВ<sub>п</sub> – экспираторная воздухонаполненность правого легкого  
 ЭГП<sub>1</sub> ЭГП<sub>2</sub> ЭГП<sub>3</sub> – соотношение экспираторного и инспираторного показателей одной и той же зоны легкого соответственно для верхней, средней, нижней зон правого легкого и верхней (ЭГЛ<sub>1</sub>), средней (ЭГЛ<sub>2</sub>), нижней (ЭГЛ<sub>3</sub>) зон левого легкого

ЭДЛ<sub>1</sub>, ЭДЛ<sub>2</sub>, ЭДЛ<sub>3</sub> — экспираторные денситометрические показатели соответственно в верхней, средней и нижней зонах левого легкого

ЭДП<sub>1</sub>, ЭДП<sub>2</sub>, ЭДП<sub>3</sub> — экспираторные денситометрические показатели соответственно в верхней, средней и нижней зонах правого легкого

ЭЛ<sub>1</sub>, ЭЛ<sub>2</sub>, ЭЛ<sub>3</sub> — экспираторный показатель соответственно в верхней, средней и нижней зонах левого легкого

ЭП<sub>1</sub>, ЭП<sub>2</sub>, ЭП<sub>3</sub> — экспираторный показатель соответственно в верхней, средней и нижней зонах правого легкого

GINA (*Global Initiative for Asthma*) — Глобальная инициатива по бронхиальной астме

R<sub>aw</sub> — сопротивление дыхательных путей на выдохе

## Литература

- Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука; 2011.
- Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука; 2016.
- Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. *Пульмонология*. 2006; (2): 78–82. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-2-78-82.
- Ильин А.В., Перельман Ю.М., Леншин А.В., Приходько А.Г. Применение компьютерной томографии с трехмерной волюметрией в диагностике нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; (51): 33–37. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/607>
- Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Леншин А.В. Взаимосвязь проходимости и реактивности мелких бронхов с гиперинфляцией легких у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; (3): 18–22. Доступно на: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20143/2014304.aspx>
- Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Леншин А.В. Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени контроля над заболеванием. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; (52): 34–40. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/631/561>
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601526. DOI: 10.1183/13993003.01526-2016.
- Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (5): 1801033. DOI: 10.1183/13993003.01033-2018.
- Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 53–83. DOI: 10.1183/09041950.053s1693.
- Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2005; (21): 47–52. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/reaktsiya-dyhatelnyh-putej-na-gipoosmolyarnyy-stimul/viewer>
- Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
- Ильин А.В., Леншин А.В., Одиреев А.Н., Перельман Ю.М. Новый метод лучевой диагностики нарушений вентиляционной функции легких посредством мультиспиральной компьютерной томографии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; (47): 40–47. Доступно на: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/547>
- Lui J.K., Lutchen K.R. The role of heterogeneity in asthma: a structure-to-function perspective. *Clin. Transl. Med.* 2017; 6 (1): 29. DOI: 10.1186/s40169-017-0159-0.
- Dubsky S., Zosky G.R., Perks K. et al. Assessment of airway response distribution and paradoxical airway dilation in mice during methacholine challenge. *J. Appl. Physiol.* 2017; 122 (3): 503–510. DOI: 10.1152/jappphysiol.00476.2016.
- Plantier L., Pradel A., Delclaux C. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness: Methacholine-induced alterations in airway architecture. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33 (8): 735–743. DOI: 10.1016/j.rmr.2015.10.742.
- Donovan G.M. Inter-airway structural heterogeneity interacts with dynamic heterogeneity to determine lung function and flow patterns in both asthmatic and control simulated lungs. *J. Theor. Biol.* 2017; 435: 98–105. DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.08.024.
- Foy B.H., Kay D. A computational comparison of the multiple-breath washout and forced oscillation technique as markers of bronchoconstriction. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2017; 240: 61–69. DOI: 10.1016/j.resp.2017.02.016.

Поступила: 26.04.21  
Принята к печати: 15.06.21

## References

- Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
- Perel'man Yu.M., Naumov D.E., Prikhod'ko A.G., Kolosov V.P. [Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian).
- Prikhod'ko A.G. [Response of airway to inhalation with distilled water in patients with bronchial asthma and chronic bronchitis]. *Pul'monologiya*. 2006; (2): 78–82. DOI: 10.18093/0869-0189-2006-2-78-82 (in Russian).
- Il'in A.V., Perel'man Yu.M., Lentshin A.V., Prikhod'ko A.G. [Application of computer-aided tomography with 3D volumetry in the diagnose of lung function disorders in patients with bronchial asthma]. *Byulleten' fizjologii i patologii dykhaniya* 2014; (51): 33–37. Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/607> (in Russian).
- Il'in A.V., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Lentshin A.V. [Interrrelation of potency and reactivity of small bronchi with lung hyperinflation in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (3): 18–22. Available at: <http://eport.fesmu.ru/dmj/20143/2014304.aspx> (in Russian).
- Il'in A.V., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Lentshin A.V. [The changes in lungs inflation in asthmatics depending on the degree of asthma control]. *Byulleten' fizjologii i patologii dykhaniya*. 2014; (52): 34–40. Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/631/561> (in Russian).
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
- Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1601526. DOI: 10.1183/13993003.01526-2016.
- Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (5): 1801033. DOI: 10.1183/13993003.01033-2018.
- Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 53–83. DOI: 10.1183/09041950.053s1693.

12. Prikhod'ko A.G. [Respiratory tract response to hypoosmotic stimulus]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2005; (21): 47–52. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/reaktsiya-dyhatelnyh-putey-na-gipoosmolyarnyy-stimul/viewer> (in Russian).
13. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
14. П'ин А.В., Леншин А.В., Одирев А.Н., Перельман Ю.М. [New method of X-RAY diagnostics of disturbances of lungs ventilation function by multidetector computed tomography]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013; (47): 40–47. Available at: <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/547> (in Russian).
15. Lui J.K., Lutchen K.R. The role of heterogeneity in asthma: a structure-to-function perspective. *Clin. Transl. Med.* 2017; 6 (1): 29. DOI: 10.1186/s40169-017-0159-0.
16. Dubsy S., Zosky G.R., Perks K. et al. Assessment of airway response distribution and paradoxical airway dilation in mice during methacholine challenge. *J. Appl. Physiol.* 2017; 122 (3): 503–510. DOI: 10.1152/jappphysiol.00476.2016.
17. Plantier L., Pradel A., Delclaux C. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness: Methacholine-induced alterations in airway architecture. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33 (8): 735–743. DOI: 10.1016/j.rmr.2015.10.742.
18. Donovan G.M. Inter-airway structural heterogeneity interacts with dynamic heterogeneity to determine lung function and flow patterns in both asthmatic and control simulated lungs. *J. Theor. Biol.* 2017; 435: 98–105. DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.08.024.
19. Foy B.H., Kay D. A computational comparison of the multiple-breath washout and forced oscillation technique as markers of bronchoconstriction. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2017; 240: 61–69. DOI: 10.1016/j.resp.2017.02.016.

Received: June 07, 2021

Accepted for publication: August 15, 2021

#### Информация об авторах / Author Information

**Афанасьева Евгения Юрьевна** — аспирант лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (909) 819-56-17; e-mail: [evgeniyananev@yandex.ru](mailto:evgeniyananev@yandex.ru)

**Evgeniya Yu. Afanas'eva**, Postgraduate student, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (909) 819-56-17; e-mail: [evgeniyananev@yandex.ru](mailto:evgeniyananev@yandex.ru)

**Приходько Анна Григорьевна** — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-43-90; e-mail: [prih-anya@ya.ru](mailto:prih-anya@ya.ru)

**Anna G. Prikhodko**, Doctor of Medicine, Chief Researcher, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (962) 284-43-90; e-mail: [prih-anya@ya.ru](mailto:prih-anya@ya.ru)

**Ильин Андрей Валерьевич** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (914) 561-69-52; e-mail: [alero82@yandex.ru](mailto:alero82@yandex.ru)

**Andrey V. P'in**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Translational Research, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (914) 561-69-52; e-mail: [alero82@yandex.ru](mailto:alero82@yandex.ru)

**Перельман Юлий Михайлович** — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: [jperelman@mail.ru](mailto:jperelman@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

**Juliy M. Perelman**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: [jperelman@mail.ru](mailto:jperelman@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>) (962) 285-70-17

#### Участие авторов

**Афанасьева Е.Ю.** — сбор и обработка материала, написание текста

**Приходько А.Г.** — написание текста

**Ильин А.В.** — сбор и обработка материала

**Перельман Ю.М.** — редактирование

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Afanas'eva E.Yu.** — collection and processing of the material, writing the text

**Prikhodko A.G.** — writing the text

**P'in A.V.** — collection and processing of the material

**Perelman J.M.** — editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.