

Дисананпсис и его роль в развитии хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей у детей и взрослых

Р.Н. Храмова^{✉1}, Т.И. Елисеева¹, Е.В. Туш¹, М.А. Карпенко², Д.Ю. Овсянников²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Обзор литературы, написанный на основании мировых литературных данных и результатов собственных исследований авторов, посвящен важному патогенетическому механизму развития и прогрессирования хронических обструктивных заболеваний легких у детей и взрослых – дисананпсису, под которым понимают несоответствие размера или роста дыхательных путей объему или росту паренхимы легких, при этом диаметр дыхательных путей диспропорционально меньше объема паренхимы легких. Современные методы диагностики дисананпсиса основаны на использовании компьютерной томографии органов грудной клетки, спирометрии (учет показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкости легких, расчет коэффициента дисананпсиса). Дисананпсис, имеющий генетические и возраст-зависимые механизмы формирования, вносит серьезный вклад в развитие бронхиальной гиперреактивности и бронхиальной астмы, в особенности в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, определяя неконтролируемое течение астмы. Явлением дисананпсиса можно объяснить клинико-функциональные показатели респираторной системы (гипоксемию, бронхиальную обструкцию) у недоношенных детей, включая пациентов с бронхолегочной дисплазией, больных с постинфекционным облитерирующим бронхитом. Кроме того, дисананпсис – серьезный патогенетический компонент хронической обструктивной болезни легких, обуславливающий поражение данным заболеванием независимо от наличия и стажа курения.

Ключевые слова: дисананпсис, бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия, постинфекционный облитерирующий бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Храмова Р.Н., Елисеева Т.И., Туш Е.В., Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю. Дисананпсис и его роль в развитии хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей у детей и взрослых. Педиатрия. Consilium Medicum. 2023;3:153–158. DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202313

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Dysanapsis and its role in the occurrence of chronic obstructive respiratory diseases in children and adults: A review

Regina N. Khramova^{✉1}, Tatyana I. Eliseeva¹, Elena V. Tush¹, Maxim A. Karpenko², Dmitriy Yu. Ovsyannikov²

¹Volga Region Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

The literature review, written on the basis of world literature data and the results of the authors' own research, is devoted to an important pathogenetic mechanism of development and progression of chronic obstructive pulmonary diseases in children and adults – dysanapsis, which is understood as a mismatch in the size or growth of the airways to the volume or growth of the lung parenchyma, while the diameter of the airways is disproportionately smaller than the volume of the lung parenchyma. Modern methods of diagnosis of dysanapsis are based on the use of computed tomography of the chest organs, spirometry (accounting for the volume of forced exhalation in 1 second, forced vital capacity of the lungs, calculation of the coefficient of dysanapsis). Dysanapsis, which has genetic and age-dependent mechanisms of formation, makes an important contribution to the development of bronchial hyperreactivity and bronchial asthma, especially in combination with overweight and obesity, determining the uncontrolled course of asthma. The phenomenon of dysanapsis can be explained by the clinical and functional indicators of the respiratory system (hypoxemia, bronchial obstruction) in premature infants, including patients with bronchopulmonary dysplasia, patients with postinfectious obliterating bronchiolitis. In addition, imbalance is an important pathogenetic component of chronic obstructive pulmonary disease, causing the defeat of patients with this disease, regardless of the presence and length of smoking.

Keywords: dysanapsis, bronchial asthma, bronchopulmonary dysplasia, postinfectious obliterating bronchiolitis, chronic obstructive pulmonary disease

For citation: Khramova RN, Eliseeva TI, Tush EV, Karpenko MA, Ovsyannikov DYU. Dysanapsis and its role in the occurrence of chronic obstructive respiratory diseases in children and adults: A review. Pediatrics. Consilium Medicum. 2023;3:153–158. DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202313

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Храмова Регина Ниязовна** – аспирант каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: reg1705@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2396-5054

Елисеева Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: eliseevati@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1769-3670

Туш Елена Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: ltus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5961-9794

Карпенко Максим Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии ФГАУ ВО РУДН. E-mail: karpenko.ma@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7937-722X

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, зав. каф. педиатрии ФГАУ ВО РУДН. E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4961-384X

✉ **Regina N. Khramova** – Graduate Student, Volga Region Research Medical University. E-mail: reg1705@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2396-5054

Tatyana I. Eliseeva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Volga Region Research Medical University. E-mail: eliseevati@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1769-3670

Elena V. Tush – Cand. Sci. (Med.), Volga Region Research Medical University. E-mail: ltus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5961-9794

Maxim A. Karpenko – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: karpenko.ma@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7937-722X

Dmitriy Yu. Ovsyannikov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-4961-384X

Хронические обструктивные заболевания дыхательной системы являются одной из ведущих причин заболевания и смерти во всем мире. К наиболее распространенным относятся бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1]. В основе их патогенеза лежит хроническое воспаление респираторного тракта, при БА оно преимущественно Т2-зависимое, связанное с повышенной активностью Т-хелперов 2-го типа и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа [2–4]. При ХОБЛ – нейтрофильное [5–7]. Сохраняется довольно высокий процент пациентов с БА, не достигающих должного уровня контроля заболевания. У пациентов с ХОБЛ удается замедлить прогрессирование, но не предупредить полностью. В этой связи в современных исследованиях пристальное внимание уделяется неиммунным и не зависимым от воспаления механизмам патогенеза хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей (ДП), в частности дисанапсису [8].

Еще в 1970-х годах М. Green и соавт. на основе функциональных тестов установили, что у некоторых людей просвет ДП относительно меньше по сравнению с объемом легких. Это несоответствие назвали дисанапсисом [9, 10]. В настоящее время под термином «дисанапсис» (dysanapsis) понимают несоответствие размера или роста ДП объему или росту паренхимы легких, при этом диаметр ДП диспропорционально меньше объема паренхимы легких [11]. Дисанапсис развивается преимущественно в детстве, когда ДП отстают в развитии от паренхимы легких. Есть данные о том, что генетические регуляции роста ДП и объема легких различны [12]. Изображения с высоким разрешением – компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) – позволили измерить эти объемы *in vivo* у больших когорт испытуемых [13]. Понимание биологических основ формирования дисанапсиса важно для практической медицины с позиции профилактики его развития на ранних этапах жизни и обеспечения формирования здоровой и устойчивой к патогенным влияниям респираторной системы.

Современные методы диагностики дисанапсиса

Согласно данным М. Vameghestahbanati и соавт. [13] дисанапсис может быть количественно диагностирован у конкретных пациентов на КТ ОГК. Для этого определяют соотношение диаметра ДП и объема легких, а именно отношение среднего значения диаметров просвета ДП, измеренных в 19 стандартных анатомических локусах (от трахеи до субсегментов), к кубическому корню от общего объема легких:

$$\left(\frac{\sum d}{19}\right)/\sqrt[3]{V \text{ легких}}$$

Более низкие значения данного отношения указывают на уменьшение просвета ДП по сравнению с объемом легких [13–15]. Однако в цитируемых исследованиях мы не нашли точных значений данного соотношения, что позволило бы диагностировать дисанапсис у конкретного пациента. В настоящее время во многих публикациях описаны косвенные методы диагностики дисанапсиса, преимущественно на основе оценки параметров спирометрии. Дисанапсис согласно Е. Fogno и соавт. [16] может быть диагностирован при одновременном соблюдении следующих условий:

- высокий или высоконормальный z-показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – более 0,674 (или 75-го перцентиля);
- нормальный z-показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – более 1,645 (или 5-го перцентиля);
- низкое отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Генслера) – менее 80%.

Z-показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ (zФЖЕЛ и zОФВ₁ соответственно) можно рассчитать на калькуляторе, созданном при поддержке Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, <https://www.ersnet.org>) и Глобальной инициативы по улучшению функции легких (Global Lung Function Initiative, <http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>).

В качестве скринингового показателя может быть использован коэффициент дисанапсиса (КД), или дисанаптический индекс, характеризующий дисанапсис при помощи математической модели. Он рассчитывается на основе уравнения J. Mead [10]:

$$\text{КД} = \text{СОС}_{25-75} / \text{ФЖЕЛ},$$

где СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость форсированного выдоха, соответствующая 25–75% ФЖЕЛ.

Чем ниже индекс, тем выше вероятность наличия дисанапсиса у ребенка.

Заболевания ДП и патологические состояния, ассоциированные с дисанапсисом. Дисанапсис и БА

Дисанапсис в настоящее время рассматривают как фактор, препятствующий достижению контроля БА. По данным литературы, БА, начавшаяся в детстве, связана с увеличением легочного объема (ФЖЕЛ) [17–19]. Это подтверждает гипотезу о том, что БА, начавшаяся в раннем возрасте, может иметь взаимосвязь с нарушением роста и развития легких. Е. Fogno и соавт. показали, что дети с БА и дисанапсисом использовали больше лекарственных препаратов для лечения БА, сообщали о большем количестве госпитализаций и более частом использовании системных глюкокортикостероидов [16]. В большинстве исследований обсуждается связь дисанапсиса и БА в аспекте сочетания ее с избыточной массой тела/ожирением. Однако согласно данным проведенного нами исследования дисанапсис встречается у детей с разными антропометрическими характеристиками, в том числе с нормальной массой тела, хотя встречаемость дисанапсиса у детей с БА и ожирением статистически значимо выше.

По результатам нашего исследования, при БА и нормальной и избыточной массе тела встречаемость дисанапсиса в препубертатном возрасте выше, чем в подростковом. Это может свидетельствовать о том, что дисанаптический рост органов дыхания может быть компенсирован, по крайней мере частично, в подростковом возрасте. У пациентов с БА и ожирением встречаемость дисанапсиса во всех возрастных периодах выше, чем у детей с нормальной массой тела. При этом встречаемость дисанапсиса у детей с БА и ожирением в препубертатном и подростковом возрастах сопоставима. Это, возможно, является отражением влияния ожирения на формирование и закрепление дисанаптических изменений органов дыхания у данной когорты пациентов [20].

Дисанапсис и БА в сочетании с избыточной массой тела/ожирением

Модификация спирометрических параметров у пациентов с БА под влиянием избыточной массы тела и ожирения происходит либо по обструктивному, либо по рестриктивному вариантам. Рестриктивные изменения внешнего дыхания характерны преимущественно для взрослых пациентов с сочетанием БА и ожирения [21]. Рестриктивный легочный паттерн, обнаруживаемый у лиц с ожирением, обусловлен преимущественно накоплением жира в грудной и брюшной областях, что приводит к ограниченной экскурсии диафрагмы вниз и уменьшению ЖЕЛ, часто при нормальных значениях отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ. Обструктивный паттерн внешнего дыхания у пациентов с БА и ожирением, диагностируемый по снижению ОФВ₁/ФЖЕЛ, формируется в основном за счет дисанапсиса и чаще встречается у детей и подростков [20, 22–26].

М. Jones и соавт. [19] показали, что дети с избыточной массой тела имели более высокие показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ и более низкие показатели соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, чем здоровые дети группы контроля, что свидетельствует о дисанаптической перестройке органов дыхания у данных пациентов. По мнению авторов, как БА, так и ожирение связаны с дисанапсисом, однако вклад избыточной массы тела в дисанапсис значительно больше, чем вклад БА. E. Forno и соавт. обнаружили, что избыточная масса тела и ожирение у детей связаны с более высокими показателями ФЖЕЛ и ОФВ₁ и снижением соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ по сравнению с таковыми у детей с нормальной массой тела [16].

Кроме того, изменение спирометрических параметров у пациентов с астмой, по-видимому, связано не только с ожирением как таковым, но и с распределением жира, что может быть описано, например, при измерении окружности живота (абдоминальный тип ожирения). В нашем исследовании мы продемонстрировали, что абдоминальное ожирение у детей с БА сопровождается увеличением объема легких и снижением бронхиальной проходимости, с формированием обструктивного паттерна дыхания, что соответствует дисанаптическим изменениям [27]. Связь между ожирением и функцией легких изучена в некоторых лонгитудинальных исследованиях.

В голландской когорте пациентов, включенных в исследование PIAMA, стойкий и непреходящий высокий индекс массы тела связан с более низким соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ у детей через 12 лет наблюдения [28]. S. Ekström и соавт. также обнаружили, что персистирующие и переходящие избыточная масса тела/ожирение в 6–16 лет ассоциировались с более высоким сопротивлением легких и бронхиальной гиперреактивностью (БГР), а также более низким отношением ОФВ₁/ФЖЕЛ у лиц 16 лет, чем у детей, которые поддерживали нормальную массу тела в течение 8 лет наблюдения [29]. R. Strunk и соавт. сообщили об усугублении обструкции ДП у пациентов с астмой без ожирения, которые впоследствии стали тучными. У них наблюдали значительное снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ [30]. Таким образом, данные свидетельствуют о том, что у детей и подростков стойкая избыточная масса тела связана с обструкцией ДП, и эту взаимосвязь авторы объясняют формированием дисанапсиса.

Существует мнение, что ожирение матери также может влиять на антенатальное формирование дисанапси-

са у детей. В первые годы жизни оно связано с изменением развития легких и повышенным риском развития БА [31, 32]. Наблюдаемое увеличение размера легких, измеряемого по ФЖЕЛ, у этих пациентов в совокупности с меньшим ростом калибра ДП, оцениваемых по ОФВ₁, приводит к снижению соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, что указывает на ограничение скорости выдоха и формирование дисанапсиса [32]. Таким образом, по мнению E. Forno и соавт., чрезмерное увеличение жировой ткани у пациентов с ожирением может влиять на регуляцию роста и развития структур легких, при этом наблюдается избыточный рост легочной паренхимы, без соответствующего ему увеличения диаметра и проходимости ДП [24].

Некоторые наблюдения свидетельствуют о том, что повышенное высвобождение эндокринных и провоспалительных факторов, продуцируемых гипертрофированной жировой тканью у лиц с ожирением, может провоцировать аномальный рост легких [33–36]. Так, например, лептин, который в большом количестве вырабатывается жировой тканью у пациентов с ожирением, по-видимому, участвует в росте и созревании легких, в том числе в эмбриогенезе [33, 34]. Полиморфизмы генов лептина и его рецепторов связаны с изменениями функции легких, что подтверждает регуляторную роль лептина в их развитии [35, 36].

Кроме того, лептин может усиливать высвобождение цитокинов, продуцируемых макрофагами жировой ткани, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-12 и фактор некроза опухоли α , которые также оказывают воздействие на развитие легких [37]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что лептин и повышенная выработка других веществ, высвобождаемых жировой тканью, могут провоцировать дисанапсис у детей с избыточной массой тела/ожирением. Ожирение, по-видимому, приводит к увеличению объема легких, без пропорционального увеличения диаметра ДП, что в итоге может формировать дисанапсис.

Дисанапсис и БГР

Термин «БГР» описывает чрезмерное и внезапное сужение просвета ДП в ответ на воздействие раздражителей различной природы, которые обычно не вызывают сужения диаметра ДП у здоровых лиц. A. Parker и соавт. сообщили, что низкий КД, указывающий на малый размер ДП по отношению к размеру легких, связан с более высокой чувствительностью ДП к метахолину [38]. R. Kraemer и соавт. показали, что дисанапсис и изменение объема легких в конце выдоха являются серьезными составляющими БГР [39]. A. Litonjua и соавт. обнаружили значимую связь между КД и повышенной реакцией на метахолин [40].

Дисанапсис и бронхолегочная дисплазия

Существуют исследования, демонстрирующие взаимосвязь дисанапсиса и бронхолегочной дисплазии (БЛД) – осложнения недоношенности, частота встречаемости которого обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела ребенка при рождении. Первоначально БЛД описана как исход искусственной вентиляции легких, с высокими пиковым давлением и концентрацией кислорода по отношению к незрелому легкому с недостатком сурфактанта [41]. Нарушение развития легких, приводящее к БЛД, вероятно, начинается у многих младенцев до родов. Значительно увеличивает риск развития БЛД задержка внутриутробного роста плода, сопровождающаяся гипоплазией

легких. С гистологической точки зрения БЛД характеризуется нарушением альвеоляризации, с упрощением строения альвеол, а также дисморфическим ростом легочных микрососудов, что сопровождается легочной гипертензией [42–44]. Кроме того, гиперплазия слизистых желез, отек эпителия и пролиферация гладкомышечных клеток у детей с БЛД могут нарушать развитие мелких ДП, провоцируя бронхоконстрикцию [45].

L. Nelin и соавт. продемонстрировали, что для детей с БЛД характерен меньший КД [46]. Наличием дисанапсиса ДП у недоношенных детей с БЛД и без таковой можно объяснить повышенную частоту у них в последующем БА и ХОБЛ [2, 42]. По данным метаанализа, недоношенность повышает риск развития БА у детей (отношение шансов 1,71, 95% доверительный интервал 1,55–1,88; $p < 0,00001$) [47]. Еще выше риск развития БА у недоношенных детей с БЛД (отношение шансов 2,20, 95% доверительный интервал 1,52–3,19; $p < 0,0001$). Ее частота при БЛД составляет, по нашим данным, 7% [48]. Взрослые, родившиеся после преждевременных родов, как с БЛД, так и без таковой, чаще имеют обструктивные заболевания легких [42, 49]. Таким образом, дети, родившиеся раньше срока, с развитием в последующем БЛД или без нее часто имеют меньшие по отношению к объему легких ДП вследствие развития респираторной системы по дисанаптическому типу.

Дисанапсис и постинфекционный облитерирующий бронхолит

Облитерирующий бронхолит (ОБ) – редкое хроническое респираторное заболевание, характеризующееся стойкой обструкцией ДП с функциональными и рентгенологическими признаками поражения мелких бронхов, которое, как правило, не поддается лечению бронходилататорами [50]. ОБ возникает после тяжелого поражения нижних ДП. Наиболее частой причиной данного заболевания у детей является тяжелая вирусная инфекция нижних ДП (острый бронхолит, пневмония), перенесенная в грудном возрасте, обычно аденовирусной этиологии. Наблюдения за пациентами до 12 лет с постинфекционным ОБ показали, что гипоксемия, свойственная данному заболеванию, со временем проходила, однако детей часто повторно госпитализировали из-за рецидивирующих респираторных инфекций.

Функция легких у них оставалась серьезно нарушенной, о чем свидетельствовал бронхообструктивный синдром, сочетавшийся с задержкой воздуха в легких. Показатель ФЖЕЛ увеличился больше, чем ОФВ₁. Это может быть объяснено неравномерным ростом паренхимы легких и ДП и свидетельствовать о дисанаптическом росте легких. Наиболее вероятным объяснением такого роста легких может быть концепция неоальвеоляризации в детстве и подростковом возрасте, так как известно, что рост легких происходит до 21 года. Догоняющий рост легочной паренхимы после повреждения легких продолжается, но при ОБ он может отставать от роста ДП [51].

Дисанапсис и ХОБЛ

ХОБЛ определяется ограничением скорости воздушно-го потока, которое не устраняется полностью. Согласно классическим представлениям даже нормальная проходимость ДП стремительно снижается после многолетнего воздействия таких патогенных факторов, как сигаретный

дым и загрязнение атмосферного воздуха. Но для людей с дисанапсисом и нарушением бронхиальной проходимости с раннего возраста (например, недоношенных) низкая отправная точка показателя ОФВ₁ увеличивала риск развития ХОБЛ в пожилом возрасте. С. Vogelmeier и соавт. показали, что 1/2 пожилых людей с ХОБЛ в раннем возрасте имели дисфункцию внешнего дыхания [52]. Установлено, что дисанапсис может быть одной из причин развития ХОБЛ. В. Smith и соавт. по результатам КТ ОГК проанализировали данные о состоянии здоровья более 6500 пожилых людей в США и Канаде. При дисанапсисе вероятность развития ХОБЛ оказалась в 8 раз выше, чем без такового [53].

Курение табака – основной фактор риска ХОБЛ. Однако, несмотря на снижение уровня курения во многих странах, уменьшение новых случаев ХОБЛ незначительно [54]. Кроме того, только у меньшинства курильщиков в течение всей жизни обнаружена ХОБЛ, определяемая спирометрией. При этом ХОБЛ диагностирована почти у 30% людей, которые никогда не курили. Это показано в популяционных обсервационных выборках с 1987 по 1988 и с 2005 по 2009 г. [55]. Большая часть вариаций риска развития ХОБЛ до настоящего времени остается необъяснимой [52]. По мнению В. Smith и соавт., дисанапсис ухудшает функцию легких и наравне с курением увеличивает риск развития ХОБЛ в старшем возрасте [53]. Это может также объяснить, почему ХОБЛ развивается только у некоторой части заядлых курильщиков. У лиц, не имевших ХОБЛ, но куривших на протяжении большей части жизни, размер ДП гораздо больше, чем ожидалось. Приведенные данные свидетельствуют о том, что люди с большим размером ДП также подвержены вредному действию курения, однако они имеют больший шанс избежать ХОБЛ в старшем возрасте.

Заключение

Таким образом, серьезным и активно изучаемым патогенетическим механизмом развития и прогрессирования хронических обструктивных заболеваний легких у детей и взрослых является дисанапсис, возникающий в период антенатального и постнатального развития и роста респираторной системы. Дисанапсис – это несоответствие в сторону уменьшения размера или роста ДП объему или росту паренхимы легких. Диагностировать дисанапсис можно на основании спирометрии (учет показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, расчет КД). Дисанапсис, имеющий генетические и возрастзависимые механизмы формирования, существенно увеличивает риск развития БГР и БА, в особенности у пациентов с сочетанием астмы с избыточной массой тела и ожирением, определяя неконтролируемое течение заболевания.

Дисанапсис логично объясняет трудности терапии пациентов с астмой и коморбидным ожирением. Данным явлением также можно объяснить клинико-функциональные показатели респираторной системы (гипоксемию, бронхиальную обструкцию) у больных с постинфекционным ОБ, недоношенных детей, включая пациентов с БЛД, последствия недоношенности и БЛД в виде БА и ХОБЛ. Кроме того, дисанапсис – серьезный патогенетический компонент ХОБЛ, обуславливающий поражение данным заболеванием пациентов независимо от наличия и стажа курения.

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

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

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

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

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

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

Литература/References

- GBD 2017: a fragile world. *Lancet*. 2018;392(10159):1683. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32858-7
- Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей: монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2019 [Ovsyannikov DYu, Furman EG, Eliseeva TI. Bronkhial'naia astma u detei: monografiia. Pod red. DYu Ovsyannikova. Moscow: RUDN, 2019 (in Russian)].
- Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksano P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101333. DOI:10.1016/j.smim.2019.101333
- Alobaidi AH, Alsamara AM, Alsamara MA. Inflammation in Asthma Pathogenesis: Role of T Cells, Macrophages, Epithelial Cells and Type 2 Inflammation. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2021;20(4):317-32. DOI:10.2174/1871523020666210920100707
- Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(13):1541-58. DOI:10.1042/CS20160487
- Givi ME, Redegeld FA, Folkerts G, Mortaz E. Dendritic cells in pathogenesis of COPD. *Curr Pharm Des*. 2012;18(16):2329-35. DOI:10.2174/138161212800166068
- Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019;54(2):1900651. DOI:10.1183/13993003.00651-2019
- Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells*. 2022;11(17):2764. DOI:10.3390/cells11172764
- Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol*. 1974;37(1):67-74. DOI:10.1152/jappl.1974.37.1.67
- Mead J. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(2):339-42. DOI:10.1164/arrd.1980.121.2.339
- Forno E, Celedón JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):123-30. DOI:10.1097/ACI.0000000000000339
- Deolmi M, Decarolis NM, Motta M, et al. Early Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prenatal and Early Life Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2294. DOI:10.3390/ijerph20032294
- Vameghestahbanati M, Hiura GT, Barr RG, et al. CT-Assessed Dysanapsis and Airflow Obstruction in Early and Mid Adulthood. *Chest*. 2022;161(2):389-91. DOI:10.1016/j.chest.2021.08.038
- Bourbeau J, Doiron D, Biswas S, et al; CanCOLD Collaborative Research Group and the Canadian Respiratory Research Network. Ambient Air Pollution and Dysanapsis: Associations with Lung Function and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(1):44-55. DOI:10.1164/rccm.202106-14390C
- Maetani T, Tanabe N, Terada S, et al. Physiological impacts of computed tomography airway dysanapsis, fractal dimension, and branch count in asymptomatic never smokers. *J Appl Physiol (1985)*. 2023;134(1):20-7. DOI:10.1152/jappphysiol.00385.2022
- Forno E, Weiner DJ, Mullen J, et al. Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):314-23. DOI:10.1164/rccm.201605-10390C
- Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, et al; CAMP Research Group. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1040-7. DOI:10.1016/j.jaci.2006.07.053
- Weiss ST, Tosteson TD, Segal MR, et al. Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):58-64. DOI:10.1164/ajrccm/145.1.58
- Jones MH, Roncada C, Fernandes MTC, et al. Asthma and Obesity in Children Are Independently Associated with Airway Dysanapsis. *Front Pediatr*. 2017;5:270. DOI:10.3389/fped.2017.00270
- Храмова Р.Н., Елисеева Т.И., Овсянников Д.Ю., и др. Влияние возраста и антропометрических характеристик на встречаемость дисанапсиса у детей и подростков с бронхиальной астмой. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(2):52-6 [Khramova RN, Eliseeva TI, Ovsyannikov DYU, et al. Impact of age and anthropometric features on the prevalence of dysanapsis in children and adolescents with bronchial asthma. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2023;102(2):52-6 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2023-102-2-52-56
- Marillier M, Bernard AC, Reimao G, et al. Breathing at Extremes: The Restrictive Consequences of Super- and Super-Super Obesity in Men and Women. *Chest*. 2020;158(4):1576-85. DOI:10.1016/j.chest.2020.04.006
- Jung Y, Jean T, Morphew T, Galant SP. Peripheral Airway Impairment and Dysanapsis Define Risk of Uncontrolled Asthma in Obese Asthmatic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(3):759-67.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2021.09.029
- Arismendi E, Bantulà M, Perpiñá M, Picado C. Effects of Obesity and Asthma on Lung Function and Airway Dysanapsis in Adults and Children. *J Clin Med*. 2020;9(11):3762. DOI:10.3390/jcm9113762
- Forno E, Han YY, Mullen J, Celedón JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults—A Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):570-81.e10. DOI:10.1016/j.jaip.2017.07.010
- Khramova RN, Tush EV, Khramov AA, et al. Relationship of Nutritional Status and Spirometric Parameters in Children with Bronchial Asthma. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;12(3):12-23. DOI:10.17691/stm2020.12.3.02
- Храмова Р.Н., Туш Е.В., Овсянников Д.Ю., и др. Взаимосвязь индекса массы тела, относительного индекса массы тела и показателей бронхиальной проходимости у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(5):21-7 [Khramova RN, Tush EV, Ovsyannikov DYU, et al. Connection between body mass index, relative body mass index and bronchial patency indicators in children with bronchial asthma. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(5):21-7 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2021-100-5-21-27
- Храмова Р.Н., Елисеева Т.И., Туш Е.В., и др. Влияние абдоминального типа ожирения на параметры внешнего дыхания у детей и подростков с бронхиальной астмой. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022;101(2):12-8 [Khramova RN, Eliseeva TI, Tush EV, et al. The effect of abdominal obesity and external respiration function in children and adolescents with bronchial asthma. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(2):12-8 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2022-101-2-12-18
- Bekkers MB, Wijga AH, Gehring U, et al. BMI, waist circumference at 8 and 12 years of age and FVC and FEV1 at 12 years of age; the PIAMA birth cohort study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:39. DOI:10.1186/s12890-015-0032-0
- Ekström S, Hallberg J, Kull I, et al. Body mass index status and peripheral airway obstruction in school-age children: a population-based cohort study. *Thorax*. 2018;73(6):538-45. DOI:10.1136/thoraxjnl-2017-210716
- Strunk RC, Colvin R, Bacharier LB, et al; Childhood Asthma Management Program Research Group. Airway Obstruction Worsens in Young Adults with

- Asthma Who Become Obese. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):765-71.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2015.05.009
31. Forno E, Young OM, Kumar R, et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics.* 2014;134(2):e535-46. DOI:10.1542/peds.2014-0439
32. Dumas O, Varraso R, Gillman MW, et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy.* 2016;71(9):1295-304. DOI:10.1111/all.12876
33. Huang K, Rabold R, Abston E, et al. Effects of leptin deficiency on postnatal lung development in mice. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105(1):249-59. DOI:10.1152/jappphysiol.00052.2007
34. Kirwin SM, Bhandari V, Dimatteo D, et al. Leptin enhances lung maturity in the fetal rat. *Pediatr Res.* 2006;60(2):200-4. DOI:10.1203/01.pdr.0000227478.29271.52
35. Hansel NN, Gao L, Rafaels NM, et al. Leptin receptor polymorphisms and lung function decline in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(1):103-10. DOI:10.1183/09031936.00120408
36. van den Borst B, Souren NY, Loos RJ, et al. Genetics of maximally attained lung function: a role for leptin? *Respir Med.* 2012;106(2):235-42. DOI:10.1016/j.rmed.2011.08.001
37. Torday JS, Sun H, Wang L, et al. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(3):L405-10. DOI:10.1152/ajplung.2002.282.3.L405
38. Parker AL, Abu-Hijleh M, McCool FD. Ratio between forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FVC is a determinant of airway reactivity and sensitivity to methacholine. *Chest.* 2003;124(1):63-9. DOI:10.1378/chest.124.1.63
39. Kraemer R, Smith HJ, Sigrist T, et al. Diagnostic accuracy of methacholine challenge tests assessing airway hyperreactivity in asthmatic patients – a multifunctional approach. *Respir Res.* 2016;17(1):154. DOI:10.1186/s12931-016-0470-0
40. Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST. The FEF25-75/FVC ratio is associated with methacholine airway responsiveness. The normative aging study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 Pt. 1):1574-9. DOI:10.1164/ajrccm.159.5.9803063
41. Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):421-4. DOI:10.1164/rccm.201611-2386ED
42. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Давыдова И.В., и др. Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней: монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2016 [Ovsyannikov DYu, Boitsova EV, Davydova IV, et al. Bronkhologochnaia displaziia: ot Norsveia do nashikh dnei: monografiya. Pod red. DYu Ovsyannikova. Moscow: RUDN, 2016 (in Russian)].
43. Duke JW, Gladstone IM, Sheel AW, Lovering AT. Premature birth affects the degree of airway dysanapsis and mechanical ventilatory constraints. *Exp Physiol.* 2018;103(2):261-75. DOI:10.1113/EP086588
44. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Мирошниченко В.П., и др. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. *Доктор.Ру.* 2022;21(7):12-9 [Ovsyannikov DYu, Degtyareva EA, Miroshnichenko VP, et al. Risk factors, diagnosis, screening and therapy of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *Doctor.Ru.* 2022;21(7):12-9 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2022-21-7-12-19
45. Surate Solaligue DE, Rodríguez-Castillo JA, Ahlbrecht K, Morty RE. Recent advances in our understanding of the mechanisms of late lung development and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;313(6):L1101-53. DOI:10.1152/ajplung.00343.2017
46. Nelin LD, Kiehl MJ, Jebbia M, et al. Bronchodilator responsiveness and dysanapsis in bronchopulmonary dysplasia. *ERJ Open Res.* 2022;8(3):00682-2021. DOI:10.1183/23120541.00682-2021
47. Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю. Эпидемиология бронхиальной астмы у недоношенных детей: метаанализ. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2019;3(58):27-32 [Kravchuk DA, Ovsyannikov DYu. Epidemiology of bronchial asthma in premature children: meta-analysis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2019;3(58):27-32 (in Russian)].
48. Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Бойцков А.М., и др. Частота, факторы риска, особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией и ведение коморбидных пациентов. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(3):27-39 [Kravchuk DA, Ovsyannikov DYu, Bolibok AM, et al. Frequency, risk factors, features of bronchial asthma in children with bronchopulmonary dysplasia and management of comorbid patients. *Neonatologia: novosti, mneniya, obucheniye.* 2019;7(3):27-39 (in Russian)]. DOI:10.24411/2308-2402-2019-13004
49. Karnaushkina MA, Strutinskaya AD, Ovsyannikov DYu. Prematurity and Early Childhood Infection of Lower Respiratory Tract as Risk Factors of Developing Chronic Obstructive Bronchopulmonary Pathology in Adults. *Pediatric Predictors of the Development of Chronic Obstructive Bronchopulmonary Pathology in Adults.* 2017;9(1):129-33. DOI:10.17691/stm2017.9.1.17
50. Петрайкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., и др. Современные представления об облитерирующем бронхоите у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(2):255-62 [Petraikina ES, Boitsova EV, Ovsyannikov DYu, et al. Modern ideas about obliterating bronchiolitis in children. *Pediatriia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2020;99(2):255-62 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-2-255-262
51. Colom AJ, Maffey A, Garcia Bournissen F, Teper A. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thorax.* 2015;70(2):169-74. DOI:10.1136/thoraxjnl-2014-205328
52. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557-82. DOI:10.1164/rccm.201701-0218PP
53. Smith BM, Hoffman EA, Barr RG. Dysanapsis and COPD-Reply. *JAMA.* 2020;324(15):1572. DOI:10.1001/jama.2020.15654
54. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2):020415. DOI:10.7189/jogh.05.020415
55. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al; CanCOLD Collaborative Research Group. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax.* 2015;70(9):822-9. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-206938



Статья поступила в редакцию / The article received: 04.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.08.2023

OMNIDOCTOR.RU