

Функция внешнего дыхания при различных фенотипах бронхиальной астмы у детей до 5 лет

О.В. Большакова, Н.В. Малюжинская, О.В. Полякова, Е.А. Акулова, Д.О. Ахматова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить особенности функции внешнего дыхания у детей от 3 до 5 лет с различными фенотипами бронхиальной астмы. **Методика.** Обследован 261 ребенок в возрасте от 3 до 5 лет с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы. Обратимость бронхиальной обструкции ($\Delta R_{\text{INTEP}} > 0,21$ кПа $\cdot$ л $^{-1}$ $\cdot$ с) зафиксирована во всех группах. Выделены четыре фенотипа астмы: изолированная бронхиальная астма ($n = 56$), бронхиальная астма+атопический дерматит ($n = 81$), бронхиальная астма+аллергический ринит ($n = 54$), бронхиальная астма + атопический дерматит + аллергический ринит ($n = 70$). Всем пациентам выполнено измерение сопротивления дыхательных путей методом кратковременного прерывания потока воздуха (RINT) на спироанализаторе «SuperSpiro» исходно и после пробы с салбутамолом. Статистическая обработка включала однофакторный дисперсионный анализ, t -критерий Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий, критерий χ^2 Пирсона. **Результаты.** Исходные значения R_{INTEP} минимальны в группе изолированной бронхиальной астмы ($0,9046 \pm 0,16496$ кПа $\cdot$ л $^{-1}$ $\cdot$ с) и максимальные в группе бронхиальная астма + атопический дерматит + аллергический ринит. Различия между всеми фенотипами статистически значимы (ANOVA, $p < 0,001$; попарные сравнения p от 0,022 до $< 0,001$). При анализе распределения по центильным коридорам выявлена крайне значимая связь фенотипа с уровнем R_{INTEP} ($\chi^2 = 69$, $p < 0,001$). **Заключение.** Функция внешнего дыхания у детей от 3 до 5 лет с бронхиальной астмой существенно зависит от фенотипа заболевания. Нарастание коморбидности (сочетание астмы с атопическим дерматитом и/или аллергическим ринитом) ассоциируется с прогрессивным повышением сопротивления дыхательных путей. Наиболее выраженные нарушения функции внешнего дыхания наблюдаются при фенотипе бронхиальная астма+атопический дерматит+аллергический ринит.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, фенотипы, дети дошкольного возраста, функция внешнего дыхания, сопротивление дыхательных путей, RINT.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pulmonary function in various phenotypes of bronchial asthma in children aged under 5 years old

O.V. Bolshakova, N.V. Malyuzhinskaya, O.V. Polyakova, E.A. Akulova, D.O. Akhmatova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volograd State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia

SUMMARY

Objective: to evaluate the features of pulmonary function in children over two years of age with different phenotypes of bronchial asthma. **Methods.** 261 children aged 3 to 5 years with a confirmed diagnosis of bronchial asthma were examined. The reversibility of bronchial obstruction ($\Delta R_{\text{INTEP}} > 0.21$ kPa $\cdot$ l $^{-1}$ $\cdot$ s) was recorded in all groups. Four asthma phenotypes were identified: isolated bronchial asthma ($n = 56$), bronchial asthma + atopic dermatitis ($n = 81$), bronchial asthma + allergic rhinitis ($n = 54$), and bronchial asthma + atopic dermatitis + allergic rhinitis ($n = 70$). All patients underwent measurement of airway resistance using the interrupter technique (RINT) on a SuperSpiro spirometer, both initially and after a salbutamol test. Statistical processing included univariate analysis of variance (ANOVA), Student's t -test with correction for inequality of variances, and Pearson's χ^2 test. **Results.** The initial values of R_{INTEP} are minimal in the group of isolated bronchial asthma (0.9046 ± 0.16496 kPa $\cdot$ l $^{-1}$ $\cdot$ s) and maximal in the group of bronchial asthma + atopic dermatitis + allergic rhinitis. The differences between all phenotypes are statistically significant (ANOVA, $p < 0.001$; pairwise comparisons, p from 0.022 to < 0.001). The analysis of the distribution along the centile ranges revealed an extremely significant relationship between the phenotype and the R_{INTEP} level ($\chi^2 = 69$, $p < 0.001$). **Conclusion.** The pulmonary function in children aged 3 to 5 years with bronchial asthma significantly depends on the disease phenotype. An increase in comorbidity (a combination of asthma with atopic dermatitis and/or allergic rhinitis) is associated with a progressive increase in airway resistance. The most pronounced impairments of pulmonary function are observed in the phenotype of bronchial asthma+atopic dermatitis+allergic rhinitis.

KEYWORDS: bronchial asthma, phenotypes, preschool children, pulmonary function, airway resistance, RINT.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее частых хронических респираторных заболеваний детского возраста, характеризующимся гетерогенностью клинических проявлений, триггеров, воспалительных паттернов и ответа на терапию [19, 16]. Современная концепция персонализированной медицины предполагает выделение

фенотипов БА, что позволяет оптимизировать диагностику, прогнозировать течение заболевания и выбирать наиболее эффективную базисную противовоспалительную терапию [1, 9].

Согласно международным согласительным документам (GINA 2023), ключевым объективным методом подтверждения диагноза БА является исследование функции

внешнего дыхания (ФВД) с оценкой обратимости бронхиальной обструкции [3]. Однако у детей в возрасте от двух до шести лет выполнение стандартной спирометрии и пикфлоуметрии невозможно из-за неспособности ребенка сделать форсированный выдох [4, 10]. До недавнего времени это приводило к гиподиагностике БА в дошкольной популяции, позднему назначению базисной терапии и, как следствие, ухудшению долгосрочного прогноза [12].

Внедрение в клиническую практику метода измерения сопротивления дыхательных путей с использованием техники кратковременного прерывания потока (RINT – interrupter technique) позволило объективно оценивать бронхиальную проходимость при спокойном дыхании, что делает этот метод оптимальным для детей младшего возраста [18, 14]. Метод RINT также пригоден для проведения бронходилатационной пробы: положительной считается проба при падении показателя RINT_{exp} на 0,21 кПа·л⁻¹·с и более [7].

Несмотря на растущее число публикаций, посвященных использованию RINT у детей, остается недостаточно изученным вопрос о том, различаются ли показатели ФВД при разных фенотипах БА у детей старше двух лет. В частности, неясно, влияет ли сочетание БА с другими атопическими заболеваниями – атопическим дерматитом (АтД) и аллергическим ринитом (АР) – на степень повышения сопротивления дыхательных путей и его обратимость.

Цель исследования

Изучить особенности функции внешнего дыхания у детей старше двух лет с различными фенотипами бронхиальной астмы.

Методика

Работа выполнена на кафедре детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное одноцентровое открытое исследование в период с 2021 по 2025 год на базе детского аллергологического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Волгоград» (Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Волгоград»). Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (экспертное заключение № 2021/035-ДИ от 19 апреля 2021 года). От всех родителей или законных представителей пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование был включен 261 пациент в возрасте 3–5 лет с верифицированным диагнозом БА согласно рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2021 года и Клиническими рекомендациями Минздрава России «Бронхиальная астма» при отсутствии критериев исключения (гиперчувствительность и/или наличие противопоказаний к компонентам используемых препаратов, невозможность проведения пробы с бронхолитиком методом RINT, наличие клинически значимых проявлений инфекционного заболевания дыхательных путей или придаточных пазух

носа, отказ родителей от участия). Критерии не включения: возраст менее 3 лет, тяжелые сопутствующие соматические заболевания (врожденные пороки сердца, муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия), пороки развития дыхательной системы, инфекции дыхательных путей или придаточных пазух носа в течение последних 4 недель, отказ родителей от участия. Возможность участия пациента в исследовании определялась на основании беседы с ребенком и его родственниками, данных физикального исследования.

Все данные о пациентах, полученные в ходе исследования, анонимизировали. Доступ к исходным данным был ограничен (полный доступ к этой информации имели только члены исследовательской группы). При планировании исследования был произведен расчет объема выборки с учетом множественных сравнений с использованием поправки Холма. Методика определения объема выборки основывалась на использовании специализированной формулы при неизвестном объеме генеральной совокупности: $n = 2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot \sigma^2 \cdot k / \Delta^2$, где: n – общий объем выборки; σ – предполагаемое стандартное отклонение показателя сопротивления дыхательных путей (на основе пилотных данных или литературных источников), Δ – минимально значимая разница в показателях между группами, которую необходимо выявить, k – поправочный коэффициент на множественные сравнения (для 4 групп и попарных сравнений). При уровне значимости $\alpha = 0,05$, стандартном отклонении $\sigma = 0,3$ кПа·л⁻¹·с (для показателя Rint), минимально значимой разницей $\Delta = -0,2$ кПа·л⁻¹·с и 6 сравнениями (для множественных сравнений применением поправки Холма $Z_{\alpha/2} = 2,33$) необходимая выборка оценивается:

$$n = 2(2,33 + 0,52)^2 \cdot 0,3^2 \cdot 4 / 0,2^2 = 8,1225 \cdot 0,09 \cdot 4 / 0,04 \approx 146,2 \cdot 4 \approx 234$$

Основная когорта, включающая 261 пациента, из них 194 (74,3%) мальчика и 67 (25,7%) девочек, была разделена на 4 группы по фенотипам астмы в зависимости от коморбидности аллергических заболеваний. В 1 группу вошли пациенты с фенотипом изолированной БА ($n = 56$), во 2 – с сочетанием БА и АтД ($n = 81$), в 3 группу – с сочетанием БА и АР ($n = 54$), в 4 группу – с сочетанием БА, АтД и АР ($n = 70$). Средний возраст детей составил 3,9(0,92) года. Диагноз атопического дерматита и аллергического ринита устанавливался согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России по атопическому дерматиту (2021, 2024 гг.) и аллергическому риниту (2020, 2024 гг.).

Контрольную группу составили 200 детей в возрасте от 3 до 5 лет, из них 145 (72,5%) мальчиков и 55 (27,5%) девочек, не имеющих аллергических заболеваний на момент включения в исследование. Средний возраст детей составил 4,1(0,83) года. Контрольная группа была сопоставима с основной по полу и возрасту.

Каждому ребенку исходно проводилось измерение сопротивления дыхательных путей методом кратковременного прерывания потока воздуха RINT (resistance by the interrupter technique) на спироанализаторе «SuperSpiro» (Micro Medical, Великобритания) только на выдохе (RINT_{exp}). Процедура выполнялась в положении сидя, при спокой-

ном дыхании через загубник, с зажатым носом. Используемое оборудование, условия проведения и интерпретация результатов полностью соответствовали стандартам ERS/ATS 2007 [6]. В качестве нормативных популяционных значений использовали показатели RINT, полученные в ходе одноцентрового исследования «Rint: национальные нормативные значения» [2]. После измерения исходных показателей проводилась бронходилатационная проба: ингаляция сальбутамола через спейсер в дозе 200 мкг (для детей 3–5 лет). Повторное измерение RINTexр выполнялось через 15 минут. Проба считалась положительной (обратимая обструкция) при падении показателя RINTexр на $0,21 \text{ кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$ и более [7, 15].

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ SPSS Statistics версии 26.0 (IBM Corp., США). Нормальность распределения количественных признаков проверялась по критерию Шапиро-Уилка. Однородность дисперсий определяли с помощью критерия Левена. Для параметров с нормальным распределением рассчитывали средние величины (M), стандартные отклонения (s), доверительный интервал (CI 95%). Сравнение средних между четырьмя группами проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с post-hoc критерием Тьюки. Размер эффекта для ANOVA оценивался через η^2 , для парных сравнений рассчитывали Cohen's d. Попарные сравнения выполнены с использованием t-критерия Стьюдента. Статистическую значимость оценивали при $p < 0,05$. Для анализа распределения RINTexр по центильным коридорам в зависимости от фенотипа использован критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Уровень значимости p представлен точно, при $p < 0,001$ указано как $p < 0,001$.

Результаты исследования

Значение показателей RINTexр по фенотипам представлены в табл. 1.

Распределение показателей RINTexр в каждой фенотипической группе не отличалось от нормального ($p > 0,05$ для критерия Шапиро – Уилка) (табл. 2). Дисперсии были однородны (критерий Левена: $F = 1,89$, $p = 0,131$), что позволило использовать для анализа параметрические методы. Необходимо отметить, что во всех случаях абсолютное значение асимметрии менее чем в два раза превышает ее стандартную ошибку, что статистически не значимо. При анализе показателей RINTexр было выяснено, что средние значения последовательно возрастают от группы 1 к группе 4. Наибольший разброс ($s = 0,2559$) – в группе БА + АтД + АР, что указывает на гетерогенность этого фенотипа.

При сравнении средних значений RINTexр с помощью однофакторного анализа ANOVA выявлены статистически значимые различия между группами ($F(3, 257) = 20,49$; $p < 0,001$) (табл. 3).

Размер эффекта $\eta^2 = 0,193$ указывает на среднюю/крупную долю дисперсии, объясняемую фенотипом (около 19% вариабельности RINTexр). Таким образом 19,3% дисперсии RINTexр объясняется фенотипом астмы.

При попарном сравнении фенотипов по нарушению вентиляционной функции легких обнаружены статистически значимые различия между группами ($p < 0,022$) (табл. 4). Наибольшие различия отмечались между изолированной БА и фенотипом БА + АтД + АР (очень крупный эффект). Наибольшая разность средних RINTexр зафиксирована между изолированной БА и фенотипом БА + АтД + АР ($\Delta = 0,2813$), наименьшая – между фенотипом БА + АтД и фенотипом БА + АР ($\Delta = 0,0867$).

Таблица 1
Показатели RINTexр и Δ RINTexр при основных фенотипах бронхиальной астмы

Показатель сопротивления дыхательных путей	Фенотипы			
	БА, n = 56	БА + АтД, n = 81	БА + АР, n = 54	БА + АтД + АР, n = 70
RINTexр, M (s)	0,9046 (0,16496)	0,9807 (0,20353)	1,0674 (0,21909)	1,1859 (0,25591)
Δ RINTexр, M (s)	0,2532	0,2669	0,2661	0,2774

Примечание: * Δ RINTexр – падение показателя после ингаляции сальбутамола. Во всех группах Δ RINTexр $\geq 0,21$, что соответствует положительной бронходилатационной пробе.

Таблица 2
Показатели нормальности распределения RINTexр

Группа/фенотип	RINTexр, среднее	Стандартное отклонение	Асимметрия, Sk	Стандартная ошибка асимметрии	W* (Шапиро – Уилка)	p
Изол. БА, n = 56	0,9046	0,1650	0,42	0,32	0,975	0,312
БА + АтД, n = 81	0,9807	0,2035	0,38	0,27	0,983	0,278
БА + АР, n = 54	1,0674	0,2191	0,51	0,32	0,971	0,201
БА + АтД + АР, n = 70	1,1859	0,2559	-0,15	0,29	0,968	0,089

Примечание: * W – статистика критерия Шапиро – Уилка.

Таблица 3
Результаты однофакторного анализа ANOVA* для RINTexр

Источник вариации	SS (сумма квадратов)	df	MS (средний квадрат)	F	p	η^2
Межгрупповая	2,840	3	0,9467	20,49	<0,001	0,193
Внутригрупповая	11,873	257	0,0462			
Общая	14,713	260				

Примечание: * SS межгрупповая = сумма взвешенных квадратов отклонений групповых средних от общего среднего. SS внутригрупповая = сумма квадратов отклонений индивидуальных значений от своей групповой средней.

Таблица 4
Результаты post-hoc анализа Тьюки для RINTEхр

Сравнение	Разность средних (Δ)	Стандартная ошибка	95% ДИ для Δ	p (Тьюки)	Cohen's d	Размер эффекта
БА + АтД vs Изол. БА	0,0761	0,0342	0,009–0,143	0,022	0,40	Средний
БА + АР vs Изол. БА	0,1628	0,0366	0,091–0,235	<0,001	0,84	Крупный
БА + АтД + АР vs Изол. БА	0,2813	0,0349	0,213–0,350	<0,001	1,28	Очень крупный
БА + АР vs БА + АтД	0,0867	0,0364	0,015–0,158	0,020	0,41	Средний
БА + АтД + АР vs БА + АтД	0,2052	0,0347	0,137–0,273	<0,001	0,90	Крупный
БА + АтД + АР vs БА + АР	0,1185	0,0384	0,043–0,194	0,008	0,49	Средний

Результаты попарного сравнения с использованием t-критерия Стьюдента представлены в табл. 5.

Таким образом, все фенотипы статистически значимо различаются между собой по уровню исходного сопротивления дыхательных путей. Наименьшие значения RINTEхр зарегистрированы при изолированной БА, наибольшие – при тройном сочетании atopических заболеваний БА + АтД + АР.

Поскольку общепринятые границы нормы для показателя RINTEхр у детей дошкольного возраста окончательно не стандартизированы, нами проведен анализ распределения пациентов (по показателю RINTEхр) по центильным коридорам в зависимости от фенотипа (табл. 6). Для качественной оценки тяжести обструкции использованы национальные центильные нормативы [2] (табл. 7).

Расчет критерия χ^2 Пирсона показал наличие крайне значимой связи между фенотипом БА и распределением показателя RINTEхр по центильным коридорам: $\chi^2 = 69,45$,

$df = 15$, $p < 0,001$. Наибольший вклад в χ^2 вносит фенотип «БА + АтД + АР» в интервале $> 97,5$ (30 наблюдений при ожидаемых ~14). Очевидно, что чем больше atopических заболеваний у ребенка, тем выше вероятность выраженного повышения сопротивления дыхательных путей. В группе изолированной БА большинство детей (44 из 56, 78,6%) имели значения RINTEхр в пределах 25–75 центиля, что соответствует нормальным или пограничным показателям. Лишь у 2 детей (3,6%) значения превышали 97,5 центиля. Напротив, в группе БА + АтД + АР у 30 детей (42,9%) показатель RINTEхр находился выше 97,5 центиля, что свидетельствует о выраженном повышении сопротивления дыхательных путей. В группах с одним коморбидным аллергическим заболеванием (БА + АтД и БА + АР) распределение носило промежуточный характер, однако в группе БА + АР доля детей с RINTEхр $> 97,5$ центиля (22,2%) была выше, чем в группе БА + АтД (11,1%).

Таблица 5
Попарное сравнение показателя RINTEхр (t-критерий Стьюдента)

Сравнение	Разность средних (ΔM)	t	p
Изол. БА vs БА + АтД	-0,0761	-2,41	0,022
Изол. БА vs БА + АР	-0,1628	-4,39	< 0,001
Изол. БА vs БА + АтД + АР	-0,2813	-7,46	< 0,001
БА + АтД vs БА + АР	-0,0867	-2,32	0,020
БА + АтД vs БА + АтД + АР	-0,2052	-5,39	< 0,001
БА + АР vs БА + АтД + АР	-0,1185	-2,78	0,008

Таблица 6
Распределение показателя RINTEхр по центильным коридорам в зависимости от фенотипа БА (абсолютное число детей, %)

Фенотип	Центильный коридор						Сумма, n
	25–50	50–75	75–90	90–95	95–97,5	Выше 97,5	
Изол. БА, n, %	12 (21,4)	32 (57,1)	4 (7,1)	4 (7,1)	2 (3,6)	2 (3,6)	56
БА + АтД, n, %	6 (7,4)	31 (38,3)	18 (22,2)	13 (16,0)	4 (4,9)	9 (11,1)	81
БА + АР, n, %	6 (11,1)	14 (25,9)	7 (13,0)	10 (18,5)	5 (9,3)	12 (22,2)	54
БА + АтД + АР, n, %	1 (1,4)	14 (20,0)	7 (10,0)	10 (14,3)	8 (11,4)	30 (42,9)	70
Всего, n, %	25 (9,6)	91 (34,9)	36 (13,8)	37 (14,2)	19 (7,2)	53 (20,3)	261

Таблица 7
Нормативные значения индекса RINT для детей от 3 до 6 лет

Показатель	Возраст, годы	Перцентили								
		2,5	5	10	25	50	75	90	95	97,5
RINT _{insp} , кПа·л ⁻¹ ·с	3	0,31	0,33	0,44	0,52	0,66	0,75	0,84	0,92	0,95
	4	0,30	0,31	0,33	0,42	0,54	0,69	0,78	0,87	0,89
	5	0,24	0,26	0,33	0,40	0,47	0,60	0,69	0,81	0,82
	6	0,27	0,28	0,29	0,39	0,47	0,61	0,70	0,84	0,91
RINTEхр, кПа·л ⁻¹ ·с	3	0,51	0,55	0,67	0,83	0,94	1,02	1,28	1,45	1,46
	4	0,49	0,53	0,57	0,70	0,78	0,92	0,99	1,15	1,20
	5	0,45	0,48	0,56	0,60	0,72	0,79	0,98	1,15	1,25
	6	0,42	0,42	0,46	0,57	0,68	0,81	1,01	1,27	1,33

Обсуждение результатов исследования

Настоящее исследование впервые систематически сравнило показатели функции внешнего дыхания, оцененные с помощью метода RINT, у детей старше двух лет с различными фенотипами бронхиальной астмы. Проведенный анализ выявил статистически значимые различия сопротивления дыхательных путей между всеми четырьмя фенотипами БА, и убедительно продемонстрировал фенотип-зависимый характер бронхиальной обструкции у детей с БА (ANOVA: $F = 20,49$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,193$). Данное исследование показало, что у детей старше двух лет с БА показатели сопротивления дыхательных путей (RINT_{exp}) закономерно нарастают по мере увеличения числа коморбидных аллергических заболеваний: средние значения последовательно увеличиваются: 0,9046 (БА) → 0,9807 (БА + АтД) → 1,0674 (БА + АР) → 1,1859 (БА + АтД + АР). Все попарные различия между группами статистически значимы (post-hoc Тьюки, $p \leq 0,022$), что подтверждает фенотип-зависимый характер бронхиальной обструкции. Полученные данные убедительно демонстрируют, что фенотип заболевания значимо влияет на степень повышения сопротивления дыхательных путей.

Наименьшие значения RINT_{exp} зафиксированы при изолированной БА (0,9046), что соответствует нормальным или пограничным значениям для здоровых дошкольников (большинство в 25–75 центильном коридоре). Наиболее тяжелые нарушения функции внешнего дыхания выявлены в группе с полиорганной атопией (БА + АтД + АР) (1,1859).

Присоединение даже одного аллергического заболевания (АтД или АР) статистически значимо повышает RINT_{exp} на 0,076–0,163 по сравнению с изолированной БА ($p < 0,001$ и $p = 0,022$ соответственно). Особенно выраженный подъем наблюдается при фенотипе БА + АР (1,0674) по сравнению с БА + АтД (0,9807) ($p = 0,020$). Особого внимания заслуживает сравнение этих групп БА + АтД и БА + АР. Хотя обе демонстрируют более высокое сопротивление, чем изолированная БА, у пациентов с сопутствующим АР ринитом средний RINT_{exp} оказался выше (1,0674 против 0,9807), и это различие было статистически значимым ($\Delta = 0,0867$, $p = 0,020$, Cohen's $d = 0,41$ – средний эффект). Данный факт может быть объяснен концепцией «единого респираторного тракта» и указывает на более тесную связь верхних и нижних дыхательных путей при АР: АР часто сочетается с более выраженным эозинофильным воспалением нижних дыхательных путей, тогда как при АтД воспалительный процесс преимущественно локализован в коже [8]. В работе Abdullaev S.K. и соавт. также было показано, что дети с БА и сопутствующим АР имеют более высокое бронхиальное сопротивление и снижение спирометрических показателей форсированного дыхания по сравнению с детьми с изолированной БА [5].

Выявленное нами прогрессивное нарастание RINT_{exp} от изолированной БА к сочетанию БА + АтД + АР (средние значения 0,9046 → 0,9807 → 1,0674 → 1,1859 кПа·л⁻¹·с) хорошо согласуется с концепцией «атопического марша» и данными о том, что полиорганная атопия ассоциируется с более тяжелым течением БА [17]. При этом поли-

органную атопию можно рассматривать как фактор риска тяжелой обструкции. Размер эффекта при сравнении крайних фенотипов очень крупный (Cohen's $d = 1,28$), что подчеркивает клиническую значимость накопления атопических заболеваний. Аналогичные результаты были получены N. Lazic и соавт. в лонгитюдном исследовании: наличие двух и более атопических заболеваний у детей дошкольного возраста повышало риск персистирующей БА в школьном возрасте в 4,5 раза [13, 11].

Применение критерия χ^2 позволило выявить очень высокую степень статистической связи ($p < 0,001$) распределения RINT_{exp} по центильным коридорам и фенотипа астмы. Необходимо отметить, что распределение по центильным коридорам является клинически значимым: при изолированной БА лишь 3,6% детей имеют RINT_{exp} выше 97,5 центиля, тогда как при тройном фенотипе – 42,9%. Наиболее выраженная бронхиальная обструкция выявлена при полиорганной атопии (БА + АтД + АР): средний RINT_{exp} достигает 1,1859. Это означает, что полиорганная атопия резко повышает вероятность тяжелой бронхиальной обструкции, что требует более активной базисной терапии и динамического контроля ФВД. Полученные результаты согласуются с исследованиями J.V. Spergel и соавт., которые продемонстрировали, что множественная атопия является фактором риска развития персистирующей астмы, а также работой N. Beydon и соавт., показавших эффективность метода RINT в дифференциальной диагностике детей с бронхиальной астмой и здоровых лиц [7, 17]. Наше исследование впервые в российской популяции демонстрирует градиентное нарастание сопротивления дыхательных путей у дошкольников с БА при увеличении «атопической нагрузки». Метод RINT показал высокую чувствительность для выявления фенотип-зависимых различий. Полученные результаты обосновывают необходимость фенотипически ориентированного подхода к оценке ФВД у дошкольников с БА.

Важно подчеркнуть, что положительная бронходилатационная проба ($\Delta RINT_{exp} \geq 0,21$) была зафиксирована во всех четырех группах, даже у пациентов с исходно достаточно низкими значениями RINT_{exp} (25–50 центильный коридор). Это подтверждает высокую чувствительность метода RINT для выявления скрытой обратимой обструкции и согласуется с рекомендациями ERS/ATS о том, что проба с бронхолитиком обязательна для верификации диагноза БА у дошкольников [7, 2, 15].

Важно, что в отличие от спирометрии, метод RINT не требует активного сотрудничества ребенка, что делает его незаменимым в возрастной группе от 3 до 5 лет. По данным P. Merkus и соавт. воспроизводимость RINT у дошкольников сопоставима с таковой у школьников при проведении спирометрии [14, 2]. Наши результаты дополняют литературные данные тем, что метод RINT является высокочувствительным инструментом для фенотипической оценки бронхиальной астмы у детей старше двух лет, позволяя не только верифицировать диагноз, но и объективизировать степень тяжести обструкции в зависимости от коморбидной аллергопатологии. Это помогает врачу принимать решение о назначении базисной терапии (например, у детей с БА + АтД + АР стартовая терапия может быть более агрессивной).

Заключение

Проведенное исследование на репрезентативной выборке из 261 ребенка в возрасте от 3 до 5 лет показало, что функция внешнего дыхания, оцененная с помощью метода измерения сопротивления дыхательных путей, достоверно различается при разных фенотипах БА. Установлено закономерное нарастание показателя RINTexр от изолированной БА к сочетанным фенотипам. Это убедительно подтверждает, что увеличение «атопической нагрузки» ассоциируется с прогрессирующим ухудшением бронхиальной проходимости. Особый интерес представляет выявленное различие между фенотипами БА + АтД и БА + АР: более высокие значения RINTexр у пациентов с АР свидетельствуют в пользу концепции «единого респираторного тракта» и указывают на необходимость активного выявления и лечения АР у детей с БА. Клинически значимым результатом является анализ распределения детей по центильным коридорам RINTexр. Установлено, что полиорганная атопия является фактором высокого риска тяжелой бронхиальной обструкции, что требует особого внимания при выборе базисной противовоспалительной терапии и динамическом контроле функции внешнего дыхания. Дети с фенотипом БА + АтД + АР требуют наиболее тщательного мониторинга и, вероятно, более интенсивной базисной терапии. Результаты исследования обосновывают необходимость фенотипически ориентированного подхода к оценке функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста с БА, к диагностике, мониторингу и терапии астмы. Метод RINT может быть рекомендован для рутинного использования в педиатрической пульмонологической и аллергологической практике как стандартный способ объективизации бронхиальной обструкции у детей, начиная с трехлетнего возраста, особенно при наличии коморбидных аллергических заболеваний.

Список литературы / References

1. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Зайцева О.В., Снитко С.Ю. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3.

2. Zayceva S.V., Zastrozhina A.K., Zayceva O.V., Snitko S.Ju. Prakticheskaja pul'monologija. Practical Pulmonology. – 2018. – N 3. (In Russ.)
3. Малюжинская Н.В., Гарина М.В., Шаталин А.В., Смирнов Н.Н., Горбунова В.Н., Развалова А.В. Метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, основанный на технике кратковременного прерывания потока // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 30–34. Maljuzhinskaja N.V., Garina M.V., Shatalin A.V., Smirnov N.N., Gorbunova V.N., Razvalova A.V. Voprosy sovremennoj pediatrii. Current Pediatrics. – 2010. – V. 9, N 5. – P. 30–34. (In Russ.)
4. Файзуллина Р.М., Викторова В.В., Гафурова Р.Р. Персонализированная медицина бронхиальной астмы: концепция и перспективы // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 418–431. Fajzullina R.M., Viktorova V.V., Gafurova R.R. Vestnik Avicenny. Avicenna Bulletin. – 2021. – V. 23, N 3. – P. 418–431. (In Russ.)
5. Фурман Е.Г., Грымова Н.Н., Санакоева Л.П., Крылова О.А., Мазунина Е.С. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool» // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 34–39. Furman E.G., Grymova N.N., Sanakoeva L.P., Krylova O.A., Mazunina E.S. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2018. – V. 63, N 1. – P. 34–39. (In Russ.)
6. Abdullaev S.K., Shamsiev F.M., Karimova N.I. Clinical and functional features of the course of bronchial asthma with allergic rhinitis in children // International Journal of Scientific Pediatrics. – 2023. – Issue 06. Article 06. – P. 36–41.
7. Beydon N., Davis S.D., Lombardi E., Allen J.L., Arets H.G., Aurora P., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2007. – V. 175, N 12. – P. 1304–1345.
8. Beydon N., Mbuila C., Bados A., Peiffer C., Bernard A., Zaccaria I., et al. Interrupter resistance short-term repeatability and bronchodilator response in preschool children // Respiratory Medicine. – 2007. – V. 101, N 12. – P. 2482–2487.
9. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., Feldman S.R., Hanifin J.M., Simpson E.L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2014. – V. 70, N 2. – P. 338–351.
10. Fitzpatrick A.M., Moore W.C. Severe asthma phenotypes – how should they guide evaluation and treatment? // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2017. – V. 5, N 4. – P. 901–908.
11. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. <https://www.ginasthma.org>.
12. Haccuria A., Van Muylen A., Malinovski A., Van de Maele B., Michils A. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma // European Respiratory Journal. – 2018. – V. 5, N 2. – P. 1701749.
13. Henderson A. Childhood asthma phenotypes in the twenty-first century // Breathe. – 2014. – V. 10, N 2. – P. 100–108.
14. Lazic N., Roberts G., Custovic A., Belgrave D., Bishop C.M., Winn J., et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts // Allergy. – 2013. – V. 68, N 6. – P. 764–770.
15. Merkus P.J., Mijnsbergen J.Y., Hop W.C., de Jongste J.C. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – V. 163, N 6. – P. 1350–1355.
16. Merkus P.J., Stocks J., Beydon N., Lombardi E., Jones M., McKenzie S.A., et al. Reference ranges for interrupter resistance technique: the Asthma UK Initiative // European Respiratory Journal. – 2010. – V. 36, N 1. – P. 157–163.
17. Miller R.L., Schuh H., Chandran A., Aris I.M., Bendixsen C., Blossom J., et al. Incidence rates of childhood asthma with recurrent exacerbations in the US Environmental influences on Child Health Outcomes (ECHO) program // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2023. – V. 152, N 1. – P. 84–93.
18. Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2010. – V. 105, N 2. – P. 99–106.
19. Vitali G., Leonardi S., La Rosa M. Opening interrupter technique in pre-school children with chronic respiratory diseases: a perspective case-control study in the diagnosis of airway hyperresponsiveness // Journal of Asthma. – 2013. – V. 50, N 10. – P. 1045–1048.
20. Zhou W., Tang J. Prevalence and risk factors for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis // BMC Pediatrics. – 2025. – V. 25, N 1. – P. 50.

Статья поступила / Received 8.05.2026

Получена после рецензирования / Revised 15.05.2026

Принята в печать / Accepted 15.05.2026

Информация об авторах

Большакова Оксана Владимировна – ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета
E-mail: ksu.bolshakovamalanskay@mail.ru

Малюжинская Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета
E-mail: maluzginskaia@yandex.ru

Полякова Ольга Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета
E-mail: olvpolyakova@gmail.com

Акулова Екатерина Алексеевна – ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета
E-mail: ekaa_akuлова@mail.ru

Ахматова Джаннет Османовна – аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета
E-mail: djanel88dracon@mail.ru

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Россия

Контактная информация:

Малюжинская Наталья Владимировна. E-mail: maluzginskaia@yandex.ru

Author information

Oksana V. Bolshakova – Assistant, Department of Childhood Diseases of Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University
E-mail: ksu.bolshakovamalanskay@mail.ru

Natalia V. Maluzhinskaya – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of Pediatric Faculty
E-mail: maluzginskaia@yandex.ru

Olga V. Polyakova – Cand. Sci., Associate Professor, Department of Childhood Diseases of Pediatric Faculty
E-mail: olvpolyakova@gmail.com

Ekatereina A. Akulova – Assistant, Department of Childhood Diseases of Pediatric Faculty, E-mail: ekaa_akuлова@mail.ru

Dzhanet O. Akhmatova – Postgraduate Student, Department of Childhood Diseases, Pediatric Faculty, E-mail: djanel88dracon@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia

Contact information

Oksana V. Bolshakova. E-mail: maluzginskaia@yandex.ru

Для цитирования: Большакова О.В., Малюжинская Н.В., Полякова О.В., Акулова Е.А., Ахматова Д.О. Функция внешнего дыхания при различных фенотипах бронхиальной астмы у детей до 5 лет. Медицинский алфавит. 2026;(13):8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-13-8-13>

For citation: Bolshakova O.V., Maluzhinskaya N.V., Polyakova O.V., Akulova E.A., Akhmatova D.O. Pulmonary function in various phenotypes of bronchial asthma in children aged under 5 years old. Medical alphabet. 2026;(13) 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-13-8-13>