

Влияние возраста и антропометрических характеристик на встречаемость

дисанапсиса у детей и подростков с бронхиальной астмой

Р.Н. Храмова¹, Т.И. Елисеева¹, Д.Ю. Овсянников², Е.В. Туш¹, К.Д. Воронина¹, А.Л. Гудим³, Е.А. Горобец⁴, Н.И. Кубышева⁴, Л.Б. Постникова³, О.В. Халецкая¹

¹ФГБОН НО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ", 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

³ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», ул. Чернышевского, 22, Нижний Новгород, Россия

⁴Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, 18; Казань, 420000, Россия

Дисанапсис дыхательных путей (ДП) – несоответствие между объемом паренхимы легких и калибром ДП, при этом объем паренхимы значимо больше объема ДП. Цель исследования - изучить влияние возраста на встречаемость дисанапсиса у детей с бронхиальной астмой (БА) с учетом их антропометрических характеристик. Обследовано 334 пациента с БА от 7 до 17 лет, мальчиков 72.2%(241/334). Диагностика дисанапсиса выполнена с использованием спирометрии. Встречаемость дисанапсиса в общей группе была выше в допубертатном возрасте по сравнению с подростками, составив соответственно 57.0%(77/135) и 30.7%(61/199), $p<0.0001$. Данные закономерности были характерны и для детей с нормальной массой тела - 53.0%(44/83) против 22.3%(23/103) при $p<0.0001$, и с избыточной массой тела - 68.6%(24/35) против 33.3%(22/66) при $p=0.0007$. Среди пациентов с ожирением встречаемость дисанапсиса была сопоставима в препубертатном - 52.9%(9/17) и подростковом возрасте - 53.3%(16/30), $p=0.98$. Таким образом, у пациентов с БА с нормальной и избыточной массой тела встречаемость дисанапсиса выше в препубертатном возрасте, чем у подростков. У пациентов с БА и ожирением встречаемость дисанапсиса сопоставима в данные возрастные периоды.

Ключевые слова: дисанапсис, бронхиальная астма, дети, возраст, ожирение.

В настоящее время значительное внимание в пульмонологических исследованиях уделяется дисанапсису как важному феномену, обуславливающему торпидное течение хронических заболеваний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции, включая бронхиальную астму (БА) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), в том числе у некурящих пациентов [1, 2].

Термин дисанапсис (dysanapsis) означает несоответствие размера или роста дыхательных путей объему или росту паренхимы легких, при этом диаметр дыхательных путей диспропорционально меньше объема паренхимы легких [3]. Генез дисанапсиса в настоящее время не ясен. Имеются данные, что он чаще встречается у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [4, 5]. Существует мнение, что дебют дисанапсиса характерен для детского и подросткового возраста [6]. Тем не менее, точных данных о влиянии возраста на встречаемость дисанапсиса в настоящее время нет.

В связи с этим цель исследования: изучить влияние возраста и антропометрических характеристик пациентов с учетом наличия или отсутствия у них дисанапсиса.

В настоящем исследовании реализация этой цели достигается путем сопоставления наличия или отсутствия дисанапсиса у пациентов с их возрастом и антропометрическими характеристиками.

Материалы и методы

Данные были получены от 334 пациентов с атопической БА в возрасте от 7 до 17 лет, мальчиков 72.2% (241/334), получавших лечение от атопической БА в Детской городской клинической больнице №1 г. Нижнего Новгорода, Россия, в 2017-2022 годах.

Это было пилотное поперечное, наблюдательное, открытое, одноцентровое исследование.

Критериями включения в исследование были:

- 1) диагноз БА, установленный в соответствии с действующими международными согласительными документами (GINA, 2016-2021),
- 2) возраст пациентов от 7 лет и старше,

Критериями не включения были:

- 1) пациенты с пониженной массой тела (ИМТ менее -1Z) (исходно в исследовании были рассмотрены 394 пациента, из них 60 были с ИМТ менее -1Z),
- 2) наличие острых инфекционных заболеваний и лихорадки,
- 3) наличие сахарного диабета, аутоиммунных нарушений, первичных иммунодефицитов, онкологических заболеваний,
- 4) системное применение глюкокортикоидов

Всем пациентам были оценены основные антропометрические показатели. Антропометрические параметры (рост, масса тела и ИМТ) оценивались с использованием таблиц, разработанных ВОЗ, с учетом пола и возраста пациентов (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards>).

Расчет ИМТ: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$

Расчет z-критерия ИМТ выполнен с использованием калькулятора [<https://www.bcm.edu/bodycomplab/BMIapp/BMI-calculator-kids.html>].

В соответствии с данными оценки ИМТ в этом исследовании дети были разделены на три группы: Группа I - нормальная масса тела (значения ИМТ от -1Z до +1Z), Группа II – избыточная масса тела (значения ИМТ выше +1Z), Группа III – ожирение (значения ИМТ выше +2Z).

В соответствии с возрастом пациенты с БА были условно разделены на пациентов допубертатного (препубертатного) возраста (7-10 лет) и подросткового (пубертатного) возраста (11-17 лет).

Спирометрические исследования проводились с использованием пневмоспирометра MasterScreen (Jaeger, Германия). При анализе данных спирометрии оценивали следующие параметры: ФЖЕЛ (л) – форсированная жизненная емкость легких, отражает объем легких, ОФВ₁ (л/с) – объем форсированного за 1 секунду, ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс, являющийся основным параметром спирометрии для диагностики обструктивных нарушений.

Z-критерии (z) ФЖЕЛ и ОФВ₁, а также ОФВ₁/ФЖЕЛ были рассчитаны с использованием калькулятора Глобальной инициативы по функции легких (<http://glic-calculator.ersnet.org/index.html>), созданный при поддержке Европейского респираторного общества (ERS, <https://www.ersnet.org>).

Дисанапсис был диагностирован в соответствии с рекомендациями, предложенными в работе Форно Э. и др., при одновременном выполнении трех условий [4]:

1. Высокий или высоко-нормальный z ФЖЕЛ: более 0,674;
2. Нормальный z ОФВ₁: более -1,645;
3. Низкий ОФВ₁/ ФЖЕЛ: менее 80%.

Расчет коэффициента дисанапсиса (КД) выполнен с использованием формулы:

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

Статистический анализ проводился с использованием Statgraphics Centurion v.16. Мы рассчитали стандартизованную асимметрию и эксцесс, чтобы проверить выборки на нормальность. Большинство рассчитанных значений находились за пределами диапазона от -2 до +2, поэтому большинство рассмотренных количественных выборок отличались от

нормального распределения и нуждались в непараметрических статистических тестах. Данные представлены в виде $M [Q1; Q3]$, где M - медиана, $[Q1; Q3]$ – интерквартильный размах - как для показателей, имеющих «ненормальное» распределение. Для сравнения медиан нескольких групп использовался тест Краскела–Уоллиса. Качественные различия оценивались с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Минимальный объем выборки при уровне значимости 5% для сохранения статистической мощности в 90% составляет 385 участников, поэтому наше исследование было пилотным.

Результаты исследования

Всего обследовано 334 пациента в возрасте 12.0 [9.0; 14.0], мальчиков 72.2% (241/334). Нормальная масса тела была у 55.7% (186/334), избыточная масса тела - 30.2% (101/334), ожирение - 14.1% (47/334) пациентов, Таблица 1.

Выявлены статистически значимое снижение параметров $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $zОФВ_1/ФЖЕЛ$, отражающих бронхиальную проходимость, $p=0.017$, $p=0.043$, соответственно. Также, по мере возрастания ИМТ, наблюдается статистически значимое снижение КД, %, $p=0.048$.

Кроме того, по мере повышения массы тела было отмечено прогрессивное увеличение $zФЖЕЛ$, не имевшего, однако, в данной выборке статистической значимости, $p=0.26$.

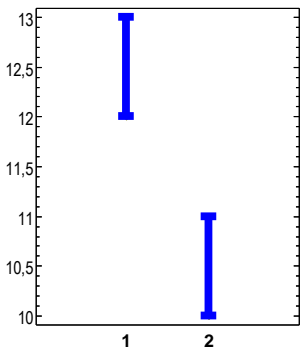
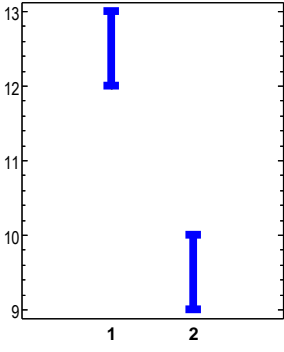
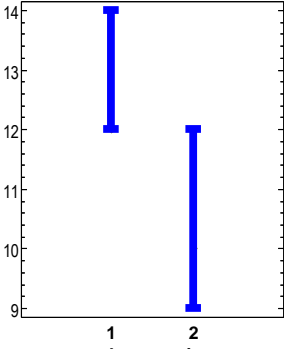
Встречаемость дисанатпсиса возрастала по мере увеличения массы тела, различия имели характер тенденции, $p=0.059$.

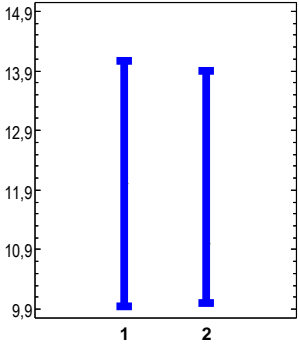
Таблица 1. Сравнение спирометрических параметров у пациентов с БА у пациентов нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

Параметры	Группа I Нормальная масса тела, n=186	Группа II Избыточная масса тела, n=101	Группа III Ожирение, n=47	p
z ФЖЕЛ	1.08 [0.42; 1.88]	1.18 [0.70; 1.86]	1.29 [0.58; 2.15]	0.26
z $ОФВ_1$	0.18 [-0.71; 0.89]	0.13 [-0.76; 1.01]	-0.13 [-0.86; 0.82]	0.68
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$, %	78.1 [70.9; 83.8]	75.4 [70.1; 81.6]	73.3 [66.8; 78.7]	0.017
z $ОФВ_1/ФЖЕЛ$	-1.44 [-2.28; -0.61]	-1.64 [-2.19; -0.76]	-2.03 [-2.66; - 1.15]	0.043
КД, %	0.65 [0.50; 0.83]	0.62 [0.48; 0.78]	0.57 [0.44; 0.70]	0.048
Встречаемость дисанатпсиса, %	36.0% (67/186)	45.5% (46/101)	53.2% (25/47)	0.059

Возраст пациентов, имевших дисанампсис, был статистически значимо ниже, чем пациентов с БА без дисанампсиса, Рисунок 1. Это было характерно для общей группы, для пациентов с нормальной массой тела и для пациентов с избыточной массой тела. Медианные значения возраста составили у пациентов без дисанампсиса и с дисанампсисом в общей группе 10.0 [9.0; 13.0] лет и 12.0 [10.0; 15.0], у пациентов с нормальной массой тела 10.0 [9.0; 13.0] лет и 12.0 [10.0; 15.0] лет, у пациентов с избыточной массой тела 10.0 [8.0; 13.0] лет 12.0 [11.0; 14.0] лет, все $p < 0.05$. В группе пациентов с ожирением возраст пациентов с наличием или отсутствием дисанампсиса был сопоставим - 11.0 [10.0; 14.0] лет и 12.0 [10.0; 14.0] лет, $p = 0.81$.

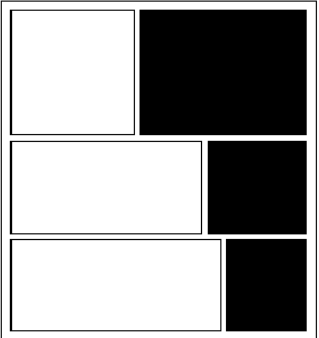
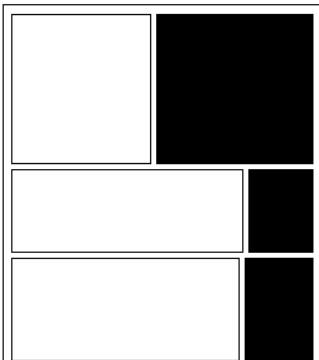
Рисунок 1. Возраст пациентов с БА с различным ИМТ в зависимости от наличия или отсутствия дисанампсиса.

Параметры	Возраст	p
Общая группа		<0.0001
Нормальная масса тела		0.0002
Избыточная масса тела		0.0002

Ожирение		0.81
Примечание: 1 – пациенты без дисанатписа (n=196), 2 – пациенты с дисанатписом (n=138)		

Встречаемость дисанатписа, соответственно, в общей группе была выше у детей допубертатного возраста по сравнению с пациентами подросткового возраста, составив соответственно 57.0% (77/135) и 30.7% (61/199), $p < 0.0001$. Данные закономерности были характерны так же для детей с нормальной массой тела - 53.0% (44/83) против 22.3% (23/103) и для пациентов с избыточной массой тела - 68.6% (24/35) против 33.3% (22/66), $p < 0.0001$, $p = 0.0007$ соответственно. В группе пациентов с ожирением встречаемость дисанатписа была сопоставима в препубертатном - 52.9% (9/17) и подростковом возрасте - 53.3% (16/30), $p = 0.98$, Рисунок 2.

Рисунок 2. Встречаемость дисанатписа у детей разного возраста с различными ИМТ

ИМТ	Возраст	ОШ [95%ДИ]	p
Общая группа		2.58 [1.51; 4.40]	<0.0001
Нормальная масса тела		4.06 [1.78; 9.25]	<0.0001

Повышенная масса тела	<p>дисанапсис □ 1 ■ 2</p>	3.35 [1.27; 8.79]	0.0007
Ожирение	<p>дисанапсис □ 1 ■ 2</p>	0.88 [0.22; 3.45]	0.98
Примечание: Возрастные группы: 1 – 7-10 лет, 2 – 11-13 лет, 3 – 14-17 лет Дисанапсис: 1 – дисанапсис отсутствует, 2 - дисанапсис имеется			

В настоящем исследовании нами было оценено влияние возраста и антропометрических характеристик на встречаемость дисанапсиса у детей и подростков с БА.

В нашем исследовании встречаемость дисанапсиса в общей группе была выше у детей препубертатного возраста по сравнению с пациентами подросткового возраста, $p < 0.0001$. Данные закономерности были характерны для детей с нормальной массой тела и избыточной массой тела. Однако в группе пациентов с ожирением встречаемость дисанапсиса была сопоставима как в препубертатном, так и в пубертатном периодах, $p = 0.98$. Сохранение высокой встречаемости дисанапсиса в подростковом возрасте у детей с ожирением, возможно, обусловлено стимулирующим влиянием жировой ткани на рост легочной паренхимы без пропорционального увеличения просвета дыхательных путей [7, 8].

Косвенно это подтверждается выявленным нами ростом zФЖЕЛ по мере увеличения массы тела пациентов, хотя в данной выборке этот рост не был статистически значимым, $p = 0.26$. Нами так же было отмечено, что по мере увеличения zИМТ наблюдается статистически значимое снижение величины соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ и zОФВ1/ФЖЕЛ, являющихся ведущими спирометрическими характеристиками

бронхиальной проходимости. В сочетании со статистически значимым. В совокупности эти закономерности изменения спирометрических параметров можно рассматривать как функциональную основу дисанаптической перестройки внешнего дыхания у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [9].

Наши данные согласуются с результатами, полученными исследовательскими группами X. W. Xu et al., W. Khrisanapant et al., Y. Y. Han et al., которые также отмечают, что по мере увеличения ИМТ у детей и подростков с БА наблюдается снижается отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [10, 11, 12]. Полученные результаты согласуются и с нашими пилотными исследованиями [7, 8, 13]. Однако Krol KA, Litonjua AA. сообщают о наличии рестриктивных нарушений у детей и подростков с БА и ожирением, что противоречит полученным нами данным [14].

Нами не найдено исследований, характеризующих взаимосвязь между возрастом и встречаемостью дисанапсиса. Однако следует учитывать, что сохранение дисанапсиса у пациентов в пубертате и постпубертате, выявленное нами у пациентов с БА и ожирением, может явиться в дальнейшем фактором риска формирования ХОБЛ [2].

Таким образом, встречаемость дисанапсиса у детей препубертатного возраста выше, чем у подростков (от 11 лет и старше) с БА в сочетании нормальной и избыточной массой тела, но не у пациентов с ожирением.

Ограничением нашего исследования является отсутствие дифференцировки между мальчиками и девочками, анализа полового развития подростков и менструального цикла у девушек, а также расчета объема выборки.

References

1. 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 Mar;10(3):759-767.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.029. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34597851.
2. Smith BM, Kirby M, Hoffman EA, Kronmal RA, Aaron SD, Allen NB, Bertoni A, Coxson HO, Cooper C, Couper DJ, Criner G, Dransfield MT, Han MK, Hansel NN, Jacobs DR Jr, Kaufman JD, Lin CL, Manichaikul A, Martinez FJ, Michos ED, Oelsner EC, Paine R 3rd, Watson KE, Benedetti A, Tan WC, Bourbeau J, Woodruff PG, Barr RG; MESA Lung, CanCOLD, and SPIROMICS Investigators. Association of Dysanapsis With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Older Adults. *JAMA.* 2020 Jun 9;323(22):2268-2280. doi: 10.1001/jama.2020.6918. PMID: 32515814; PMCID: PMC7284296.

3. Green, Malcolm; Mead, Jere; Turner, James M., Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol*, 1974, volume 37, number 1, pages 67–74. DOI:10.1152/jappl.1974.37.1.67
4. Forno E, Weiner DJ, Mullen J, Sawicki G, Kurland G, Han YY, Cloutier MM, Canino G, Weiss ST, Litonjua AA, Celedón JC. Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 1;195(3):314-323. doi: 10.1164/rccm.201605-1039OC. PMID: 27552676; PMCID: PMC5328183.
5. Arismendi E, Bantulà M, Perpiñá M, Picado C. Effects of Obesity and Asthma on Lung Function and Airway Dyanapsis in Adults and Children. *J Clin Med*. 2020 Nov 22;9(11):3762. doi: 10.3390/jcm9113762. PMID: 33266383; PMCID: PMC7700658.
6. 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 Mar-Apr;6(2):570-581.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.010. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28967546; PMCID: PMC5845780.
7. R. N. Khramova et al., “Relationship of nutritional status and spirometric parameters in children with bronchial asthma,” *Sovrem. Tehnol. v Med.*, vol. 12, no. 3, 2020, doi: 10.17691/stm2020.12.3.02.
8. R.N. Khramova, T.I. Eliseeva, E.V. Tush, D.Yu. Ovsyannikov, A.B. Stroganov, A.E. Chukhrova, A.M. Bazaeva, A.I. Khaletskaya, A.V. Prakhov, K.S. Popov, O.V. Khaletskaya. The effect of abdominal obesity and external respiration function in children and adolescents with bronchial asthma. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022; 101 (2): 12-18.
9. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST. PMID: 31613151; PMCID: PMC6794117.
10. X. W. Xu, Y. Huang, J. Wang, X. L. Zhang, F. M. Liang, and R. Luo, “Effect of obesity on pulmonary function in asthmatic children of different age groups,” *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, vol. 19, no. 5, 2017.
11. Y. Y. Han, E. Forno, and J. C. Celedón, “Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. Children,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 190, no. 1, 2014, doi: 10.1164/rccm.201403-0565OC.
12. F. Huang et al., “Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity,” *J. Asthma*, vol. 54, no. 2, 2017, doi:

10.1080/02770903.2016.1200611.

13. R.N. Khramova, E.V. Tush, D.Yu. Ovsyannikov, T.I. Eliseeva, O.V. Khaletskaya, A.B. Stroganov, E.K. Baranov, V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin. The relationship 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): 21–27.
14. Krol KA, Litonjua AA. Beyond obesity: The complex relationship between early growth trajectories and later lung function. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Sep;148(3):713-715. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.009. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34310925.