

УДК 616.248:612.225(615.835.56)

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ИНГАЛЯЦИЮ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.Ю.Афанасьева

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

С целью определения клинико-функциональных особенностей формирования реактивности дыхательных путей на гиперосмотический стимул было проведено комплексное обследование 89 больных бронхиальной астмой (56 женщин и 33 мужчин). Протокол исследования включал детальный опрос, объективный осмотр с целью уточнения тяжести заболевания и особенностей его течения, анкетирование для оценки клинических признаков реакции дыхательных путей на физическую нагрузку, экологически обусловленные стимулы, исследование вентиляционной функции легких методом спирометрии форсированного выдоха, проведение бронхопровокационной пробы с гипертоническим раствором путем ингаляции 4,5% раствора NaCl. У 48% больных выявлена реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул, которая при пробе с ингаляцией гипертонического раствора проявляется выраженной клинической симптоматикой: затрудненным дыханием, приступообразным кашлем с мокротой. В 80% случаев у этих больных имелась высокая чувствительность бронхов к действию климатических факторов, таких как низкая температура окружающего воздуха и его повышенная влажность, что утяжеляет течение бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, осмотический стимул.

SUMMARY**CLINICAL-FUNCTIONAL FEATURES OF AIRWAY RESPONSE TO INHALATION WITH HYPERTONIC SOLUTION IN PATIENTS WITH ASTHMA**

E. Yu. Afanas'eva

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

To define clinical-functional features of formation of airway response to hyperosmotic stimulus, 89 patients with asthma (56 women and 33 men) were examined. The protocol of the study included a detailed interview, objective examination of the patients to specify the severity of the disease and the features of its course, questioning to assess clinical signs of airway response to physical exercises and ecological stimuli, the study of the lung function by spirometry, and bronchial challenge test with hypertonic solution by inhalation with 4.5% solution of NaCl. From the whole number of examined patients 48% patients have exaggerated air-

way response to hyposmolar stimulus which at bronchial challenge test with hypertonic solution is revealed through intensive clinical symptoms: shortness of breath and attack-like cough with sputum. In 80% of cases these patients have a high sensitivity of bronchi to climatic factors such as low temperature of the air and its high humidity, which worsens the course of asthma.

Key words: asthma, airway hyperresponsiveness, osmotic stimulus.

Эпителий дыхательных путей является важным регулятором тонуса гладких мышц бронхов. Изменение осмолярности его перилиарного слоя под воздействием осмотического стимула может приводить к формированию бронхиальной гиперреактивности. Механизм развития реакции дыхательных путей на осмотический стимул прежде всего связан с высвобождением из клеток бронхиального эпителия широкого спектра медиаторов, запускающих каскад воспалительных реакций [13].

Гиперреактивность бронхов является определяющей чертой патофизиологии бронхиальной астмы (БА), и использование бронхопровокационных проб (прямых и косвенных) для ее выявления считается регулярной практикой. Но у непрямых бронхопровокационных проб есть преимущество перед фармакологическими, они моделируют натурные условия, позволяют оценить реакцию организма в целом, просты в применении, необременительны для больного [8–11]. В данной работе была поставлена задача описать клинико-функциональные особенности формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА при воздействии гиперосмолярного стимула. Изучение этих особенностей может иметь важное значение для выработки индивидуальной стратегии ведения больных с хроническими болезнями органов дыхания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 89 пациентов с диагнозом БА лёгкого и среднетяжёлого течения, из них 33 мужчин и 56 женщин европеоидной расы, средний возраст составил 40,6±1,1 лет, рост 168,0±0,96 см, вес 78,6±1,5 кг. Диагноз БА выставлялся согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в соответствии с критериями Глобальной инициативы по бронхиальной астме [12]. Проведенное исследование одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

Все пациенты в начале обследования заполняли специально разработанные анкеты, включавшие вопросы по выявлению основных клинических симпто-

мов заболевания, а также реагирования больных на экологически обусловленные стимулы (высокую или низкую влажность, температуру атмосферного воздуха, резкую смену погоды и т.д.), на физическую нагрузку. Для оценки контроля над заболеванием больным предлагалось заполнить валидизированный тест по контролю над астмой – Asthma Control Test (Quality Metric Inc., 2002).

С целью определения реакции дыхательных путей на гиперосмолярный стимул всем обследуемым выполнялась ингаляционная бронхопровокационная проба 4,5% гипертоническим раствором NaCl (ИГР) [17]. Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор Thomex L-2 (Польша), средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля – 3 мкм (диапазон диаметров частиц 0,5÷10 мкм), производительность 0÷4,5 см³/мин, производительность надува 20 дм³/мин, при стабилизированной температуре 37,3°С (310±4К), рабочая ёмкость сосуда для раствора – 30 см³.

Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 минуты каждая. Ингаляции проводились при произвольном спокойном дыхании пациента в положении сидя. Носовое дыхание исключалось путем наложения на нос зажима. Пациент дышал ртом через загубник, присоединённый при помощи 2-ходового клапана к сосуду с ингалируемой жидкостью. Для первой ингаляции использовали 30 мл стерильного изотонического раствор (0,9%) NaCl, при второй такое же количество 4,5% раствора NaCl. Объем и температура ингалируемых растворов были одинаковыми у всех пациентов. Общая доза аэрозоля, доставляемого каждому пациенту, была взвешена и измерена в миллилитрах до и после каждой ингаляции.

Параметры вентиляционной функции лёгких регистрировались при помощи спирометра Easy on-PC (ndMedizintechnik AG, Швейцария) перед началом бронхопровокации, после ингаляции изотонического

раствора NaCl, а также на 1 и 5 минутах восстановительного периода после ингаляции 4,5% раствора NaCl. Проба считалась положительной при падении ОФВ₁ после ИГР более, чем на 10% от исходного. По окончании провокационной пробы при необходимости проводилась ингаляция аэрозоля бронходилататора. Измеряли жизненную ёмкость легких (ЖЕЛ), параметры кривой поток-объем форсированного выдоха (ПОФВ): объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС) и мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% выдыхаемой ФЖЕЛ (соответственно, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅).

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента), для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001. Анализ распространённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырехпольной таблицы.

Результаты исследования и их обсуждение

Из всей совокупности обследованных лиц изменённая бронхиальная реактивность при пробе ИГР выявлена у 43 больных (48%). Исходно эти больные имели достоверно более низкие значения бронхиальной проходимости, с достоверными отличиями показателей, характеризующих мелкие дыхательные пути, по отношению к больным, не реагировавшим на стимул (табл. 1). Кроме того, согласно критериям вопросника АСТ, за последние 4 недели пациентам этой группы удавалось в меньшей степени контролировать своё заболевание.

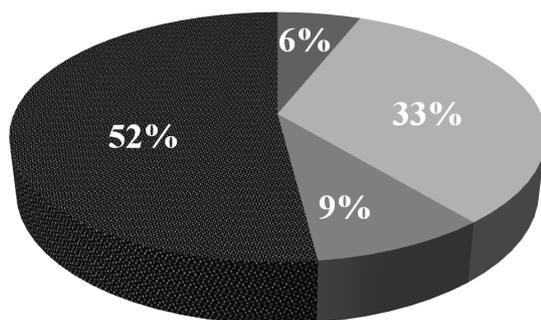
Таблица 1

Сравнительная клинко-функциональная характеристика больных (M±m)

Показатели	Больные с изменённой реактивностью на пробу ИГР	Больные с отсутствием реакции на пробу ИГР	p
Возраст	40,1±2,0	39,9±1,4	>0,05
Asthma Control Test, баллы	17,0±0,8	19,6±0,9	<0,05
ОФВ ₁ , % долж.	90,8±2,6	95,7±2,2	>0,05
МОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	56,4±3,4	67,7±4,2	<0,05
ΔОФВ ₁ , % после 0,9% NaCl	-4,1±1,2	0,3±0,5	<0,01
ΔОФВ ₁ , % после 4,5% NaCl	-11,9±2,2	-2,8±0,5	<0,001
ΔМОС ₂₅₋₇₅ , % после 4,5% NaCl	-11,0±3,9	0,4±2,2	<0,01

У 5 больных наблюдалось высоко достоверное снижение параметров бронхиальной проходимости сразу после ингаляции 0,9% NaCl по отношению к исходным данным: ΔОФВ₁ в среднем составил -18,6±2,8%. У 30 больных падение показателей наступало после ИГР с равномерным их снижением на всех уровнях бронхиальной проходимости, максимальное изменение

(ΔОФВ₁) в среднем по группе составило -16,9±1,8%. Особый интерес представляет 8 пациентов у которых было зарегистрировано парадоксальное улучшение бронхиальной проходимости, ΔОФВ₁ составил в среднем по группе +8,1±1,4%. У 46 пациентов реакция на стимул была отрицательной, ΔОФВ₁ составил -2,8±0,5% (рис. 1).



- Больные с реакцией дыхательных путей на 0,9% NaCl
- Больные с положительной реакцией на 4,5% NaCl
- Больные с парадоксальной реакцией на 4,5% NaCl
- Больные с отрицательной реакцией на 4,5% NaCl

Рис. 1. Распределение больных в общей группе по результатам бронхопровокационной пробы (% от общего числа больных).

По клиническим данным, ИГР вызывала в разной степени эпизоды затруднённого дыхания, различный по характеру кашель, першение в горле (табл. 2). Все больные с положительной реакцией на ИГР реагировали на ингаляцию солевого раствора, как в процессе самой пробы, так и после неё чаще всего приступом удушья (в 22% – легкое затруднение дыхания, в 33% – умеренное, в 45% – тяжелое), в меньшей степени – приступообразным продуктивным кашлем. В группе больных БА с парадоксальной реакцией на ИГР у 3 че-

ловек из 8 после провокации также появилось ощущение скованности и тяжелое дыхание. У 4 пациентов с реакцией на изотонический раствор эпизод бронхоспазма сопровождался только затруднённым дыханием и хорошо купировался приёмом короткодействующего бронхолитика. Среди пациентов с отрицательной реакцией на ИГР клинические симптомы присутствовали лишь в 37% случаев и чаще проявлялись в виде сухого кашля и першения в горле.

Таблица 2

Субъективные ощущения во время проведения бронхопровокационной пробы (частота встречаемости признака представлена в абсолютных значениях и процентах от общего числа больных в группе)

Симптомы	Больные с реакцией на 0,9% NaCl	Больные с положительной реакцией на ИГР	Больные с парадоксальной реакцией на ИГР	Больные с отрицательной реакцией на ИГР
Затруднение дыхания	4–80%	18–60%	-	-
Кашель с мокротой	-	11–36%	3–38%	5–11% $\chi^2=5,80; p<0,05$
Кашель сухой	-	6–20%	-	6–13%
Скованность в грудной клетке при дыхании, дистанционные хрипы	-	3–10%	-	1–2%
Першение, ощущение кома в горле	-	10–33%	3–38%	13–28%
Осиплость голоса	-	1–3%	-	2–4%
Заложенность и слизистые выделения из носа	-	7–23%	-	5–11%

Примечание: p – достоверность различий показателей между больными БА с положительной и отрицательной реакцией на ИГР.

Обобщив полученные путем анкетного опроса данные, мы оценили субъективные ощущения больных и влияние на дыхание таких внешних стимулов как холод, высокая влажность окружающего воздуха, сочетанное воздействие обоих этих факторов одновременно, воздействие холодной и ветреной погоды, физической нагрузки и т.д. Особое внимание обращали на увеличение частоты приёма бронходилататора во время контакта с триггерами или после их воздействия. Оказалось, что пациенты с гиперреактивностью дыхательных путей на гиперосмолярный стимул суще-

ственно чаще реагировали на низкую температуру и высокую влажность окружающего воздуха (рис. 2). Эти больные нуждались в дополнительном приеме бронходилататора, что свидетельствовало о более тяжелом течении заболевания по отношению к пациентам, не имевшим реакции на стимул. Для большинства из них клинически значимыми жалобами на воздействие натуральных триггеров были затруднённое дыхание, различный по интенсивности кашель, скованность в грудной клетке, менее специфичным признаком являлось появление заложенности носа, слизистого отде-

ляемого из носа, осиплости голоса, першения в горле.

По данным клинического исследования, пациенты с измененной бронхиальной реактивностью имели наиболее развернутую картину заболевания по отношению к пациентам с отрицательной реакцией на пробу ИГР, с более длительным анамнезом ($6,1 \pm 1,0$ и $3,8 \pm 0,5$ лет, соответственно) и выраженностью основных респираторных симптомов: ежедневными эпизодами затрудненного дыхания, частой ночной симптоматикой, дистанционными хрипами при дыха-

нии, интенсивным кашлем ($\chi^2=7,65$; $p<0,05$). Такая симптоматика прослеживалась у больных как в общей группе с измененной реакцией на ИГВ, так и при распределении пациентов по характеру ответа на стимул. При поступлении в клинику для пациентов с положительной и парадоксальной реакцией на триггер клинически значимыми оказались высокая интенсивность кашля и частые эпизоды затрудненного дыхания, которые более чем в 60% случаев носили ежедневный характер (рис. 3).

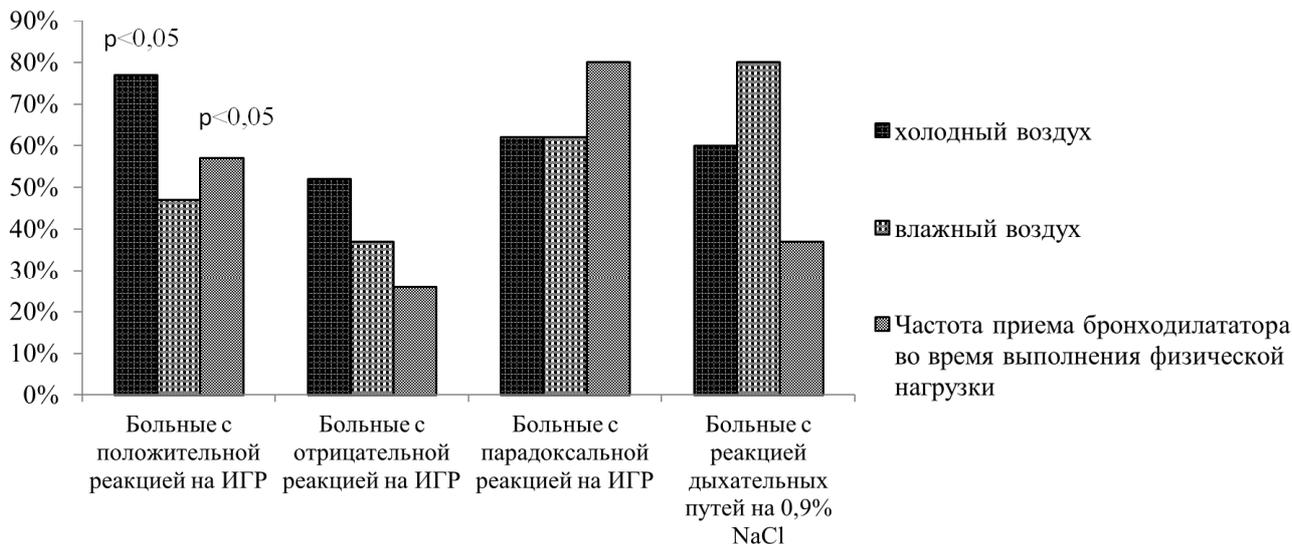


Рис. 2. Субъективные ощущения больных на изменение погодных условий и переносимость физической нагрузки (% от числа больных в группе).

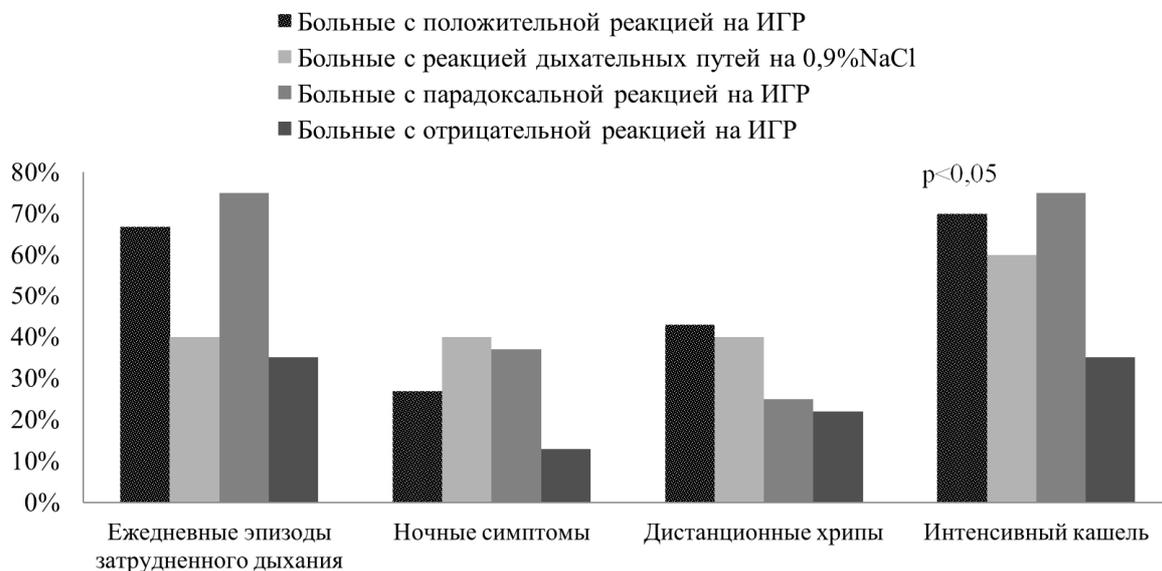


Рис. 3. Характеристика больных по данным клинического обследования (% от числа больных в группе).

Феномен гиперреактивности дыхательных путей является облигатным признаком БА, но в то же время он может рассматриваться и как фактор прогрессирования заболевания, поскольку является одним из основных патогенетических механизмов формирования вариабельной бронхиальной обструкции. Наряду с другими факторами, холодный воздух и избыточная или низкая относительная влажность окружающего воздуха, как естественные триггеры, способны провоцировать появление симптомов у значительной части

больных БА и утяжелять течение болезни [6, 7]. Это особенно актуально для регионов Сибири, Крайнего Севера и Дальнего Востока с их неблагоприятным климатическим фоном и сочетанным воздействием нескольких триггеров одновременно [6] что сопровождается нарушением осмолярности слизистой дыхательных путей, и как следствие, окислительным стрессом, усилением клеточного воспаления, изменением секреции бронхиальной слизи, бронхоспазмом [2–5].

Одним из диагностических маркеров, выявляющих осмотические нарушения в респираторном тракте больного БА, может служить ингаляционная проба с 4,5% NaCl [16]. Чрезмерное высушивание дыхательных путей и, как следствие, гиперосмолярность, лежит в основе проведения этой пробы. Такое же состояние характерно и для интенсивных физических нагрузок, сопровождающихся гипервентиляцией, инициирующей бронхоконстрикцию, бронхиальную гиперсекрецию, а также усиливающей реакцию к холодному воздуху. Допускают, что выраженность реакции на ИГР зависит во многом и от получаемого лечения, так как положительный ответ на косвенный стимул предполагает наличие эозинофильного, макрофагального, нейтрофильного воспаления в дыхательных путях, а это ключевой элемент патофизиологии БА [14, 15, 18]. Механизм формирования осмоиндуцированной реакции бронхов также может быть связан с генетическими особенностями, которые подразумевают наличие молекулярных компонентов, опосредующих термо- и осморцепцию. К таким компонентам относится подсемейство катионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом TRP: TRPM8, TRPV1, TRPV4, и предположительно TRPV2 [19]. Исследования последних лет указывают на возможную их вовлеченность в ряд физиологических процессов и патологических состояний. Эти рецепторные белки широко экспрессированы в респираторном тракте: на клетках бронхиального эпителия, клетках воспаления (тучных клетках, макрофагах), гладкомышечных клетках и чувствительных нервных окончаниях. Являясь неселективными проводниками ионов кальция, TRP-рецепторы при активации способны опосредовать множество биологических эффектов, в том числе синтез и секрецию воспалительных медиаторов, гиперсекрецию муцинов, сокращение гладкой мускулатуры бронхов и т.д. [1]. Роль TRP-каналов, участвующих в некоторых реакциях со стороны респираторного тракта, до конца не изучена и требует дальнейших исследований.

Таким образом, данное исследование показывает, что в 48% случаев у больных БА встречается реакция на гиперосмолярный стимул. В 80% случаев она сопровождается высокой чувствительностью бронхов к действию климатических факторов, таких как низкая температура окружающего воздуха, его повышенная влажность. Эти факторы утяжеляют течение БА, что проявляется более чем в 50% случаев большей частотой и выраженностью респираторных симптомов, недостаточным уровнем контроля заболевания. Плохой контроль над заболеванием отягощает текущее состояние здоровья больного, существенно снижает качество жизни и является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении будущих обострений БА. Контролируемое течение заболевания означает не только внешнее благополучие пациента, связанное с отсутствием симптомов, но также контроль воспаления и реактивности дыхательных путей.

Исследование поддержано Российским научным фондом (грант №14-25-00019).

ЛИТЕРАТУРА

1. Генетический полиморфизм термочувствительных катионных каналов TRPM8 как фактор предрасположенности к холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Д.Е.Наумов, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов, В.Н.Максимов, М.И.Воевода, А.В.Колосов, С.Д.Чжоу, Ц.Ли // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.45. С.8–14.
2. Одиреев А.Н. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 2004. 20 с.
3. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Сибирский науч. мед. журн. 2009. Т. 29, №2. С.75–80.
4. Показатели мукоцилиарного клиренса и состояние β -адренергической рецепции у больных бронхиальной астмой при различных вариантах медикаментозной терапии (сообщение I) / А.Б.Пирогов, И.Н.Лукиянов, А.Н.Одиреев, А.А.Попов, Л.Ю.Зайцева // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.12–16.
5. Капиллярный кровоток в легких у больных средней тяжести бронхиальной астмой на фоне стандартной базисной терапии / А.Б.Пирогов, И.Н.Лукиянов, А.Н.Одиреев, Т.И.Тюрикова // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.17. С.29–34.
6. Перельман Ю.М., Колосов В.П., Приходько А.Г. Влияние климатических факторов на формирование и течение хронической обструктивной болезни легких // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. С.61–81.
7. Перельман Ю.М. Актуальные аспекты экологической физиологии дыхания // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2001. Вып.8. С.20–26.
8. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
9. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.21. С.47–52.
10. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Пульмонология. 2006. №2. С.78–82.
11. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с изолированной и сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы / А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов, Н.В.Ульянычев, С.В.Нарышкина, Е.Ю.Афанасьева // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып.53. С.36–41.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2014). URL: <http://www.ginasthma.com>.
13. Indirect airway challenges / G.F.Joos [et al.] // Eur.

Respir. J. 2003. Vol.21, №6. P.1050–1068.

14. Questionnaire responses that predict airway response to hypertonic saline / J.D.Leuppi [et al.] // *Respiration*. 2005. Vol.72, №1. P.52–60.

15. Mihalache A., Fitting J.W. Bronchial hyperresponsiveness and its importance for the clinician // *Rev. Med. Suisse*. 2014. Vol.10, №451. P.2190–2192, 2194–2195.

16. Piotrowska T., Siergiejko G., Siergiejko Z. Comparison of sensitivity and specificity of two bronchial provocation tests with methacholine and hypertonic saline in bronchial hyperreactivity evaluation in asthmatics // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2007. Vol.22, №128. P.126–129.

17. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P.J.Sterk [et al.] // *Eur. Respir. J.* 1993. Vol.6, Suppl.16. P.53–83.

18. Brannan J.D. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance // *Chest*. 2010. Vol.138, Suppl.2. P.11–17.

19. Functional coupling of TRPV4 cationic channel and large conductance, calcium-dependent potassium channel in human bronchial epithelial cell lines / J.M.Fernández-Fernández [et al.] // *Pflugers Arch.* 2008. Vol.457, №1. P.149–159.

REFERENCES

1. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Kolosov A.V., Zhou X.D., Li Q. Genetic polymorphism of thermosensitive cation channels TRPM8 as a factor predisposing to cold airway hyperresponsiveness in patients with chronic obstructive lung diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; 45: 8–14 (in russian).

2. Odireev A.N. Clinical and morphological and functional features of the mucociliary system in patients with bronchial asthma in the basic anti-inflammatory therapy: abstract of PhD thesis (Med. Sci.). Blagoveshchensk; 2004 (in russian).

3. Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. The new approach to diagnostic of mucociliary insufficiency in patients with bronchial asthma. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2009; 29(2):75–80 (in russian).

4. Pirogov A.B., Lukyanov I.N., Odireev A.N., Popov A.N., Zaytseva L.Yu. Mucociliary clearance indices and β -adrenergic reception in patients treated with drugs of different types. Part I. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1999; 4:12–16 (in russian).

5. Pirogov A.B., Luk'yanov I.N., Odireev A.N., Tyurikova T.I. Lung capillary circulation in patients with mild bronchial asthma treated with standard basic therapy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2004; 17:29–34 (in russian).

6. Perelman J.M., Kolosov V.P., Prikhodko A.G. The influence of climatic factors on the formation and course of chronic obstructive pulmonary disease. In: Chuchalin A.G., editor. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Moscow: Atmosfera; 2008. pp.61–68 (in russian).

7. Perelman J.M. Immediate questions of ecological physiology of respiration. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2001; 8:20–26 (in russian).

8. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in russian).

9. Prikhodko A.G. Respiratory tract response to hyposmotic stimulus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2005; 21:47–52 (in russian).

10. Prikhodko A.G. Airway response to inhaled distilled water in patients with bronchial obstruction. *Pul'monologiya* 2006; 2:78–82 (in russian).

11. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P., Ul'yanychev N.V., Naryshkina S.V., Afanas'eva E.Yu. Features of bronchial asthma clinical course in patients with isolated and combined airway hyperresponsiveness to cold and hyposmotic stimuli. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2014; 53:36–41 (in russian).

12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2014). Available at: www.ginasthma.com.

13. Joos G.F., O'Connor B., Anderson S.D., Chung F., Cockcroft D.W., Dahlén B., DiMaria G., Foresi A., Hargreave F.E., Holgate S.T., Inman M., Lötval J., Magnussen H., Polosa R., Postma D.S., Riedler J. Indirect airway challenges. *Eur. Respir. J.* 2003; 21(6):1050–1068.

14. Leuppi J.D., Anderson S.D., Brannan J.D., Belousova E., Reddel H.K., Rodwell L.T. Questionnaire responses that predict airway response to hypertonic saline. *Respiration* 2005; 72(1):52–60.

15. Mihalache A., Fitting J.W. Bronchial hyperresponsiveness and its importance for the clinician. *Rev. Med. Suisse* 2014; 10 (451): 2190–2192, 2194–2195.

16. Piotrowska T., Siergiejko G., Siergiejko Z. Comparison of sensitivity and specificity of two bronchial provocation tests with methacholine and hypertonic saline in bronchial hyperreactivity evaluation in asthmatics. *Pol. Merkur. Lekarski* 2007; 22(128):126–129.

17. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J-L. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(Suppl.16):53–83.

18. Brannan J.D. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 13(Suppl.2):11–17.

19. Fernández-Fernández J.M., Andrade Y.N., Arniges

M., Fernandes J., Plata C., Rubio-Moscardo F., Vázquez E., Valverde M.A. Functional coupling of TRPV4 cationic channel and large conductance, calcium-dependent potas-

sium channel in human bronchial epithelial cell lines. *Pflugers Arch.* 2008; 457(1):149–159.

Поступила 09.11.2015

Контактная информация

*Евгения Юрьевна Афанасьева,
аспирант лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.
E-mail: evgeniyananev@yandex.ru*

Correspondence should be addressed to

*Evgeniya Yu. Afanas'eva,
MD, Postgraduate student of Laboratory of Functional Research of Respiratory System,
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: evgeniyananev@yandex.ru*