

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.248-08-07:613.71]612.216

DOI: 10.12737/21433

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л.Г.Нахамчен, Ю.М.Перельман, А.Г.Приходько, Н.В.Ульянычев, Р.В.Воропаева

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

РЕЗЮМЕ

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении частоты развития синдрома постнагрузочного бронхоспазма у больных бронхиальной астмой на фоне физического напряжения и исследовании клинико-функциональных особенностей его течения. Под наблюдением находилось 197 больных (122 женщины и 75 мужчин) с легким персистирующим частично контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы. Средний возраст больных составил $36,1 \pm 0,73$ лет; рост – $168,8 \pm 0,63$ см; вес – $74,6 \pm 1,03$ кг. Выраженных обструктивных нарушений вентиляционной функции легких у обследованных пациентов не было, объем форсированного выдоха за первую секунду составлял $91,6 \pm 2,5\%$ от должной величины. Всем больным проводилось клинико-anamnestическое тестирование с оценкой степени одышки по шкале mMRC и определением контроля над заболеванием по валидизированному вопросу Asthma Control Test; оценивалась реакция дыхательных путей в ответ на дозированную физическую нагрузку, рассчитанную и выполненную на исследовательском комплексе для эргоспирометрических исследований Oxycon Pro (VIASYS Healthcare, Германия); базовое исследование вентиляционной функции легких на аппарате Easy on-PC (Швейцария). В результате исследования постнагрузочный бронхоспазм диагностировался у 18,3% больных бронхиальной астмой. Зарегистрирована тесная положительная корреляционная связь между исходным значением величины объема форсированного выдоха за первую секунду (в %) и реакцией бронхов

на дозированную физическую нагрузку, измеренной на 1 минуте восстановительного периода ($r=0,19$; $p<0,05$), также степенью выраженности последующей реакции бронхов на 10 минуте восстановительного периода ($r=0,19$; $p<0,05$). Степень выраженности реакции бронхов на 10 минуте восстановительного периода у больных с гиперреактивностью дыхательных путей на дозированную физическую нагрузку напрямую была связана со степенью контроля над заболеванием по данным вопросника Asthma Control Test ($r=0,56$; $p<0,05$). Установлено, что степень контроля над заболеванием тесно связана с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность бронхов, физическая нагрузка, контроль над бронхиальной астмой.

SUMMARY

FUNCTIONAL CHARACTERISTIC AND CLINIC MANIFESTATIONS OF AIRWAY RESPONSE TO EXERCISE LOAD IN PATIENTS WITH ASTHMA

L.G.Nakhamchen, J.M.Perelman, A.G.Prikhodko, N.V.Ul'yanychev, R.V.Voropayeva

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

The aim of the research was to identify the frequency of development of the syndrome of post-exercise bronchial spasm in patients with asthma against physical load and the study of clinical-functional features of its course. 197 patients (122 women and 75 men) with

mild persistent partially controlled and uncontrolled asthma were observed. The mean age of the patients was 36.1 ± 0.73 years old; the mean height was 168.8 ± 0.63 cm; the mean weight was 74.6 ± 1.03 kg. The patients did not have strong obstructive disorders of the ventilation pulmonary function; forced expiratory volume for the first second (FEV_1) was $91.6 \pm 2.5\%$ from the predicted value. All the patients had clinical-anamnestic test and the assessment of apnoea degree by the scale of mMRC and identification of disease control by validated questionnaire Asthma Control Test; the airway response was evaluated in reaction to dosed physical load calculated and fulfilled at the research complex for ergospirometric studies OxyconPro (VIASYS Healthcare, Germany); basic study of the lung function at the device Easyone-PC (Switzerland) was done. As a result of the study post-exercise bronchial spasm was diagnosed in 18.3% of patients with asthma. Close positive correlation between the baseline FEV_1 (in %) and bronchial response to the dosed physical load measured at the first minute of the recovery period ($r=0.19$; $p<0.05$) as well as the intensity of the further bronchial response at the 10th minute of the recovery period ($r=0.19$; $p<0.05$) was registered. The intensity of bronchial response at the 10th minute of the recovery period in patients with airway hyperresponsiveness to dosed physical load was directly related with the degree of asthma control ($r=0.56$; $p<0.05$). It was found out that the degree of the asthma control correlated with the airway hyperresponsiveness to physical load.

Key words: asthma, bronchial hyperresponsiveness, exercise load, asthma control.

Известно, что тяжелая физическая нагрузка может служить одним из триггеров острого бронхоспазма [16]. Распространённость постнагрузочного бронхоспазма в общей популяции людей достигает 10% [11], среди больных бронхиальной астмой (БА) регистрируется значительно чаще, порядка 20% [15], но, по мнению некоторых исследователей, может достигать 70-90% (в зависимости от применяемых критериев его определения). Кроме того, данный феномен встречается у 35-40% людей, имеющих те или иные проявления аллергии, но не болеющих БА. Изолированно постнагрузочный бронхоспазм, как проявление неспецифической бронхиальной гиперреактивности, встречается редко, большей частью – на фоне других фенотипических вариантов течения БА [7]. Как правило, постнагрузочный бронхоспазм развивается в ближайшие минуты после прекращения физической нагрузки, реже – в процессе ее выполнения [2]. Некоторые виды физической активности (например, бег) провоцируют бронхоспазм чаще, что необходимо учитывать при лабораторном проведении бронхопровокационных проб с дозированной физической нагрузкой и при диагностике БА.

Интерес исследователей к изучению синдрома постнагрузочного бронхоспазма, его связи с течением БА обусловлен прогрессирующей физической дезадаптацией таких больных, что, несомненно, является

стрессовым фактором, мешающим нормальному образу жизни пациента, ухудшающим качество жизни и, следовательно, негативно влияющим на достижение контроля заболевания [1, 4–6].

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении частоты развития постнагрузочного бронхоспазма у больных БА на фоне физического напряжения и исследовании клинико-функциональных особенностей данного синдрома.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 197 больных (122 женщины и 75 мужчин) с легким персистирующим частично контролируемым и неконтролируемым течением БА. Средний возраст больных составил $36,1 \pm 0,73$ лет; рост – $168,8 \pm 0,63$ см; вес – $74,6 \pm 1,03$ кг. Выраженных обструктивных нарушений вентиляционной функции легких у обследованных пациентов не было, объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) – $91,6 \pm 2,5\%$ от должной величины.

Дизайн исследования включал: клинико-анамнестическое тестирование больных с оценкой степени одышки по шкале mMRC, определением контроля над заболеванием по валидизированному вопроснику Asthma Control Test (Quality Metric Inc., 2002); детальный осмотр больных; базовое исследование вентиляционной функции легких на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария), оценку реакции дыхательных путей в ответ на дозированную физическую нагрузку. Физическая нагрузка выполнялась на бегущей дорожке LE 200С, включённой в исследовательский комплекс для эргоспиromетрических исследований Охусон Pro (VIASYS Healthcare, Германия). Частота сердечных сокращений (ЧСС) и сатурация кислорода непрерывно отслеживались во время тестирования при помощи пульсоксиметра Nonin 9847 (США).

Оценка вентиляционной функции легких выполнялась в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [14]. Реакция дыхательных путей на дозированную физическую нагрузку исследовалась в комфортных для пациента условиях при температуре 18-23°C и относительной влажности окружающего воздуха 40-45%. Дыхание носом исключалось путем наложения носового зажима. Продолжительность физической нагрузки составляла 6 минут: начальный темп ходьбы 2,5-3,0 км/час, в течение 3 минут мощность нагрузки наращивалась ежеминутно до достижения субмаксимального значения ЧСС; последующие 3 минуты пациент выполнял нагрузку при субмаксимальной ЧСС и уровне вентиляции 60% от максимальной. Уровень нагрузки подбирался индивидуально для каждого пациента, субмаксимальная ЧСС рассчитывалась как 75% от максимальной ЧСС= 220 -возраст пациента в годах [8]. Реакция дыхательной системы на физическую нагрузку оценивалась по данным кривой «поток-объем» форсированного выдоха. Контрольные исследования выполнялись перед началом физической нагрузки и после нее на первой и

десятой минуте восстановительного периода. Рассчитывалась разница между их абсолютными значениями до и после проведения пробы в процентах от исходной величины ($\Delta\text{ОФВ}_1$, %). В соответствии с международными рекомендациями гиперреактивность дыхательных путей на физическую нагрузку диагностировали при падении ОФВ_1 на 10% и более от исходного значения [3, 8, 12].

Критерием отбора пациентов служили отсутствие общих противопоказаний для проведения бронхопровокационных проб, тяжёлой сопутствующей патологии других органов и систем, а также согласие больного и осознание цели обследования. Испытуемые были хорошо информированы о вынужденном дискомфорте, сопровождающем провокационный тест. Во избежание влияния циркадных ритмов на результаты исследования пациенты обследовались в первую половину дня. Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

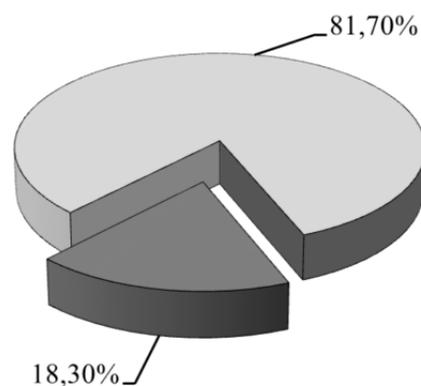
По реакции дыхательных путей на физическую нагрузку больные были разделены на две группы (рис. 1): в первую включены 36 пациентов с постнагрузочным бронхоспазмом (23 женщины, 13 мужчин), вторая группа была представлена лицами (161 человек), не имевшими патологической реакции со стороны бронхиального дерева на физическую нагрузку (100 женщины, 61 мужчина).

Сравниваемые группы не отличались по половому составу ($\chi^2=0,06$; $p>0,05$), по возрасту (соответственно, $35,2\pm 1,91$ и $36,1\pm 0,78$ лет; $p>0,05$), росту ($168\pm 1,5$ и $169\pm 0,7$ см; $p>0,05$) и весу пациентов ($74,1\pm 2,18$ и $75,1\pm 1,17$ кг; $p>0,05$). На момент обследования уровень контроля над заболеванием для больных 1 группы в среднем составлял $14,1\pm 1,6$ баллов АСТ, для 2 группы – $17,9\pm 0,6$ баллов ($p<0,05$).

Как показало анкетирование больных, в повседневной жизни эпизод острого бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку мог сопровождаться приступообразным кашлем, особенно в условиях низких температур и высокой влажности окружающего воздуха, хрипами, одышкой, степень их выраженности варьировала в зависимости от уровня самой нагрузки, её длительности и тяжести состояния больного.

По данным клинико-anamnestического тестирова-

ния, одышку при значительной физической нагрузке испытывали около 50% больных в каждой из сравниваемых групп ($\chi^2=1,08$; $p>0,05$), при легкой физической нагрузке – около 30% ($\chi^2=1,71$; $p>0,05$), не имели одышки 12% в 1 группе и 25% больных 2 группы ($\chi^2=3,15$; $p>0,05$). У больных с постнагрузочным бронхоспазмом эпизоды затрудненного дыхания возникали в 3 раза ($\chi^2=3,97$; $p<0,05$), а кашель в 9 раз чаще ($\chi^2=5,86$; $p<0,05$) по отношению к пациентам, не имевшим реакции на стимул (рис. 2).



- Больные БА с постнагрузочным бронхоспазмом
- Больные БА с отсутствием реакции на физическую нагрузку

Рис. 1. Распределение больных БА по результатам бронхопровокационной пробы (% от общего числа больных).

При оценке базовых значений вентиляционной функции легких с последующей проверкой на обратимость обструкции дыхательных путей спустя 15 минут после ингаляции 200 мкг сальбутамола было установлено, что больные с постнагрузочным бронхоспазмом исходно имели достоверно более низкие значения показателей, характеризующих бронхиальную проходимость и достоверно более высокий прирост ОФВ_1 после введения бронхолитического препарата (табл.). Выше нами было указано, что согласно критериям вопросника АСТ, за последние 4 недели этим пациентам удавалось в меньшей степени контролировать своё заболевание.

При тестировании в лабораторных условиях все больные адекватно выполнили и перенесли предложенную им дозированную физическую нагрузку. Выполненная в нагрузке работа в 1 группе составила $100,9\pm 4,6\%$, во 2 группе – $101,6\pm 1,5\%$ ($p>0,05$) от расчетной. Клиническими проявлениями со стороны дыхательных путей во время острой пробы были затруднённое дыхание, тяжесть в грудной клетке и/или дискомфорт при дыхании. Вышеуказанные симптомы встречались сразу после пробы у 13,9% больных 1 группы и у 9,9% пациентов во 2 группе ($\chi^2=0,97$; $p>0,05$), к 10 минуте восстановительного периода клинически значимое затруднение дыхания, требовавшее купирования симптома и приёма бронхолитического препарата, испытывали 75% больных 1 группы и 14,9% пациентов во 2 группе ($\chi^2=14,76$; $p<0,001$).

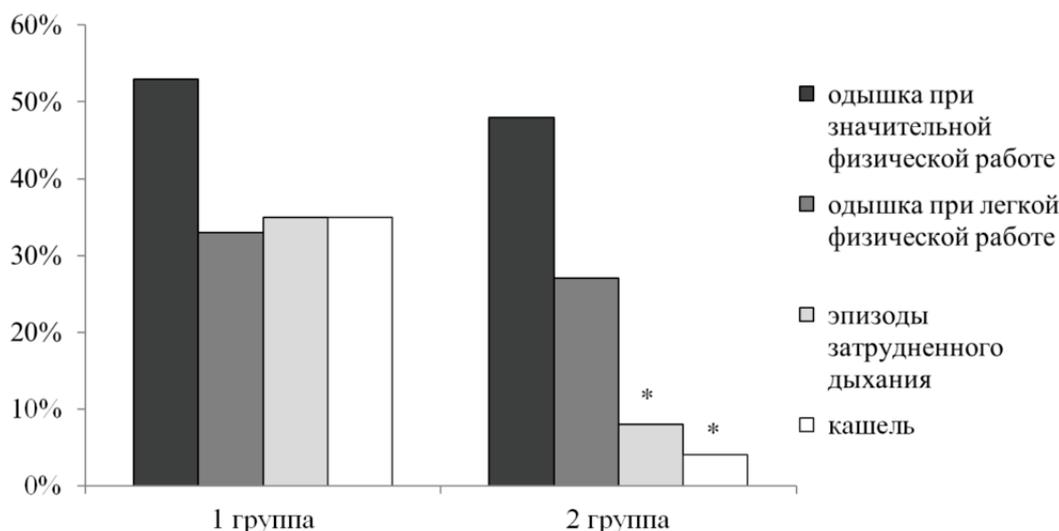


Рис. 2. Субъективные ощущения больных при физической нагрузке (% от числа больных в группе). Звёздочка – достоверность различий показателя между больными 1 и 2 групп (p<0,05).

Таблица

Показатели вентиляционной функции легких у больных БА (M±m)

Показатели	Группы наблюдения		Уровень значимости различий
	1 группа	2 группа	
ЖЕЛ, %	101,8±2,16	103,5±1,43	p>0,05
ОФВ ₁ , %	88,3±2,51	95,1±1,44	p<0,05
ПОС, %	88,7±3,73	100,9±1,71	p<0,01
МОС ₅₀ , %	61,5±4,40	72,6±2,07	p<0,05
СОС ₂₅₋₇₅ , %	59,2±4,70	70,0±2,10	p<0,05
ΔОФВ _{1 беротек} , %	15,5±2,10	9,3±0,73	p<0,001

При оценке изменений вентиляционной функции легких было обнаружено (рис. 3), что у всех больных 1 группы уже на 1-й минуте восстановительного периода регистрировалось снижение значения ОФВ₁ по отношению к исходной величине, составившее в среднем -4,4±2,26%, при этом у 8 больных падение показателя составляло от -10,8 до -47,9% и расценивалось как эпизод бронхоспастической реакции. У основной массы пациентов (28 больных) существенное падение ОФВ₁ было зарегистрировано на 10-й минуте после дозированной физической нагрузки и составляло в среднем по группе -19,2±2,6% (от -10,4 до -50,2%). В целом, из 36 больных БА с положительной реакцией на дозированную физическую нагрузку у 25% была выявлена бронхоспастическая реакция на 1-й минуте восстановительного периода, у 75% – к 10-й минуте восстановительного периода. У каждого 10-го пациента выраженное ухудшение бронхиальной проходимости не сопровождалось клинической симптоматикой.

Во 2 группе сразу после прекращения нагрузки наблюдался прирост показателя ОФВ₁, в среднем на

2,7±0,31% (p<0,001), у 21 больного этой группы регистрировалось увеличение ОФВ₁ выше пределов воспроизводимости, т.е. более 4,6% (от 5,3 до 22,3%). Гистограмма распределения количества случаев переменной ΔОФВ₁ в заданном интервале на 1-й и 10-й минутах восстановительного периода представлена на рисунке 4. У 4 пациентов из 21 сохранялись высокие значения ОФВ₁ по сравнению с исходными данными и на 10-й минуте восстановительного периода. Максимальное снижение показателя было зарегистрировано на 10-й минуте восстановительного периода и составило -0,14±0,31%.

На общей совокупности больных БА был проведен корреляционный анализ, где была обнаружена тесная взаимосвязь между исходным значением величины ОФВ₁ (%) и реакцией бронхов на дозированную физическую нагрузку (ΔОФВ₁), измеренной на 1-й минуте восстановительного периода (r=0,19; p<0,05), а также степенью выраженности последующей реакции бронхов на 10-й минуте восстановительного периода (r=0,19; p<0,05). В свою очередь степень выраженно-

сти ответной реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_1$) на 10-й минуте восстановительного периода у больных с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую на-

грузку напрямую была связана со степенью контроля над заболеванием по данным вопросника АСТ ($r=0,56$; $p<0,05$).

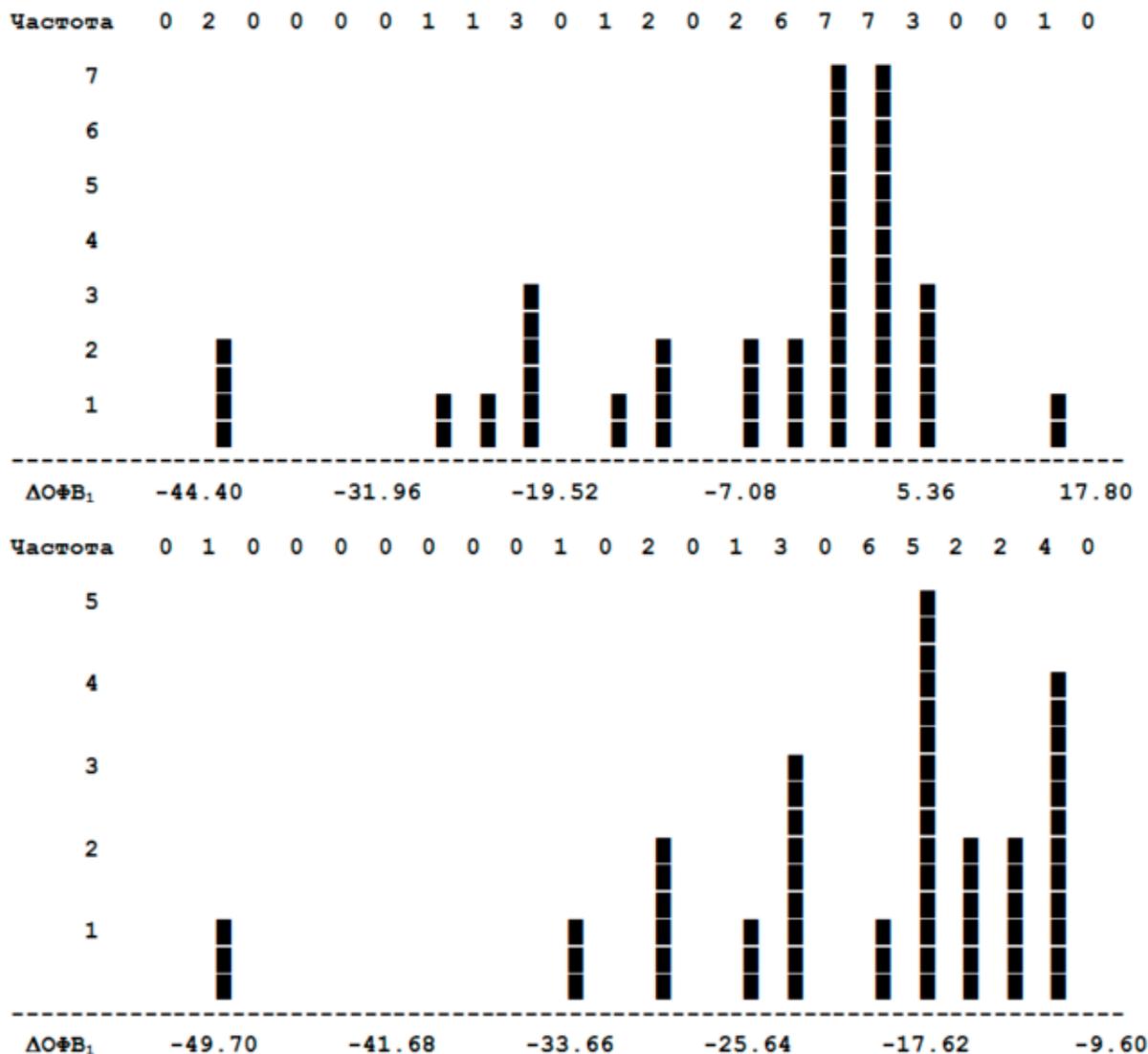


Рис. 3. Частота встречаемости значений $\Delta\text{ОФВ}_1$ на 1-й (верхняя гистограмма) и 10-й (нижняя гистограмма) минутах восстановительного периода у больных 1 группы.

Непосредственной причиной постнагрузочного бронхоспазма является чрезмерное высушивание дыхательных путей вследствие гипертосмолярности, возникающей в процессе гипервентиляции, сопровождающей интенсивную физическую нагрузку. Гипертосмолярность инициирует не только бронхоконстрикцию, но и бронхиальную гиперсекрецию, может усилить воспаление, а также реакцию к холодному воздуху [4].

Известно, что интенсивные физические нагрузки в течение длительного периода времени в сочетании с неблагоприятными условиями окружающей среды способны вызывать и поддерживать воспалительные изменения в дыхательных путях. Воспаление дыхательных путей при БА с постнагрузочным бронхоспазмом, как правило, носит эозинофильный характер [10]. Опубликованы данные, которые свидетельствуют о том, что физическая нагрузка вызывает гиперпродук-

цию лейкотриенов, в частности цистеиниловых (C4, D4 и E4), в дыхательных путях у пациентов с постнагрузочным бронхоспазмом [13]. Было показано, что у больных БА после физической нагрузки в конденсате выдыхаемого воздуха происходит увеличение уровня цистеиниловых лейкотриенов, в большей степени у лиц с постнагрузочным бронхоспазмом, их содержание тесно коррелирует с тяжестью реакции на нагрузку [9]. Известно, что лейкотриены являются одними из самых мощных бронхоконстрикторов и приводят к повышению проницаемости капилляров, что влечёт за собой экссудацию плазмы и отёк слизистой бронхов. Кроме того, цистеиниловые лейкотриены являются хемотрактантами эозинофилов, вызывают приток этих клеток в слизистую оболочку дыхательных путей, тем самым усугубляя воспалительный процесс [10], что в свою очередь, приводит к снижению контроля над заболеванием.

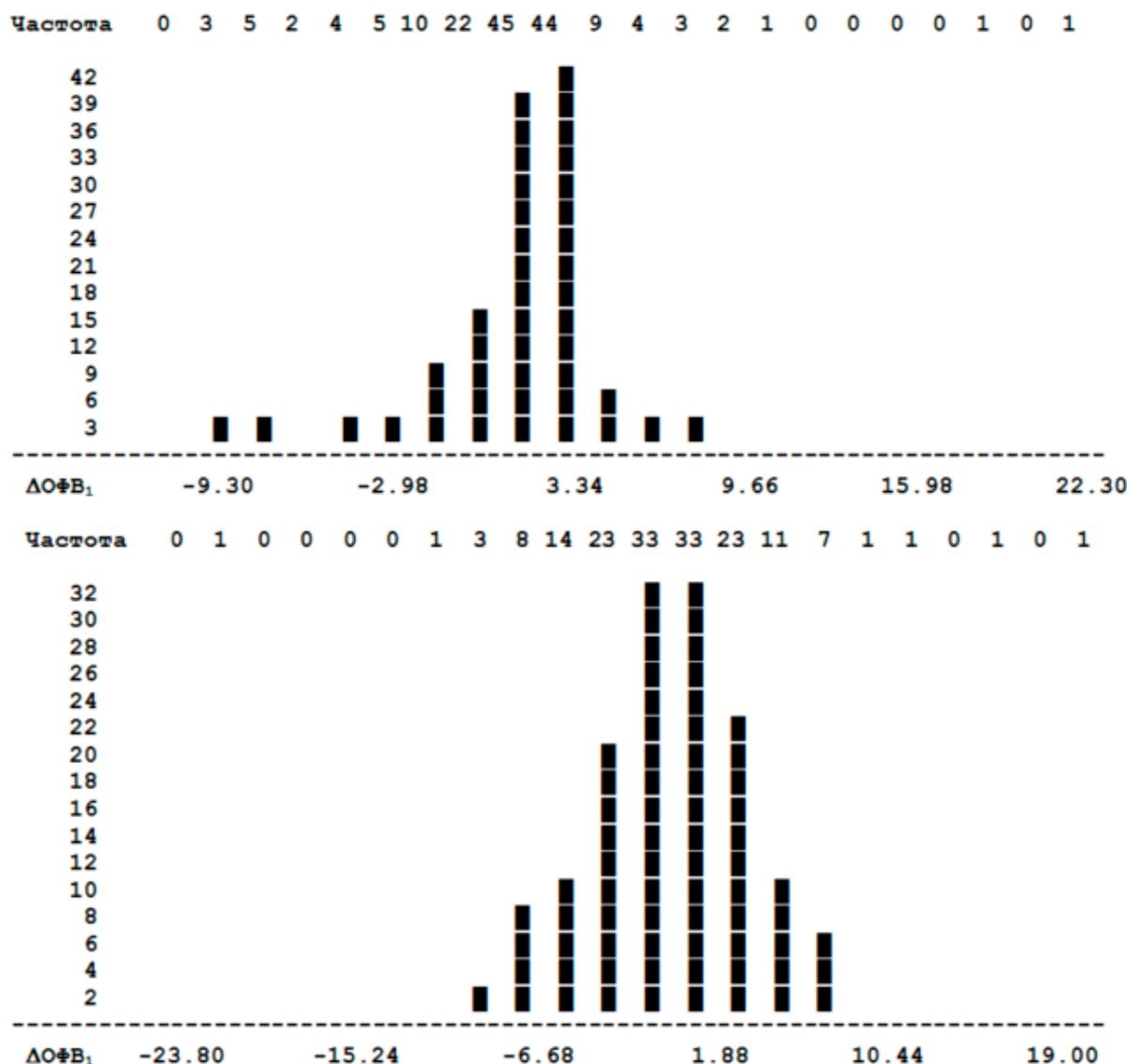


Рис. 4. Частота встречаемости значений ΔOФВ₁ на 1-й (верхняя гистограмма) и 10-й (нижняя гистограмма) минутах восстановительного периода у больных 2 группы.

Как показали наши исследования, уровень контроля над заболеванием тесно коррелировал с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку. У 70% больных с постнагрузочным бронхоспазмом по данным АСТ было выявлено отсутствие контроля БА (АСТ менее 20 баллов) и только 30% больных удавалось хорошо контролировать БА в последние 4 недели перед проведением теста.

Таким образом, в клинической симптоматике у больных с частично контролируемым и неконтролируемым течением БА с постнагрузочным бронхоспазмом значительно чаще, чем у пациентов с отрицательной реакцией на дозированную физическую нагрузку, возникают эпизоды затрудненного дыхания и кашель. Степень контроля над заболеванием тесно связана с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку. Полное ингибирование постнагрузочного бронхоспазма у пациентов с астмой может служить полезным маркером контроля патологии дыхательных путей.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант №14-25-00019).

ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Нахамчен Л.Г. Сравнительная характеристика клинических и функциональных особенностей формирования гипо- и гиперосмолярной реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.56. С.8–13.
- Вишневский И.И., Дядык А.И. Семинар «Диагностика и лечение бронхиальной астмы в свете рекомендации GINA». URL: <http://med-obuch.kz/diagnostika-i-lechenie-bronkhialnoy-a/>
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.): пер. с англ. / под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2015. 148 с.
- Некрасов Э.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г.,

Захарова Э.В., Макарова Г.А. Секретция муцинов слизистой носа в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом у больных бронхиальной астмой с разной степенью тяжести и контролируемости заболевания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.53. С.42–49.

5. Перельман Н.Л. Качество жизни больных бронхиальной астмой как фактор прогнозирования контроля болезни // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2009. Вып.33. С.30–33.

6. Пирогов А.Б., Семиреч Ю.О. Достижение контроля над бронхиальной астмой у больных с холодовой гиперреактивностью бронхов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2009. Вып.33. С.27–29.

7. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

8. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol.167, №2. P.211–277.

9. Bikov A., Gajdócsi R., Huszár É., Szili B., Lázár Z., Antus B., Losonczy G., Horváth I. Exercise increases exhaled breath condensate cysteinyl leukotriene concentration in asthmatic patient // *J. Asthma.* 2010. Vol.47, №9. P.1057–1062.

10. Duong M., Subbarao P., Adelroth E., Obminski G., Strinich T., Inman M., Pedersen S., O'Byrne P.M. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma // *Chest.* 2008. Vol.133, №2. P.404–411.

11. Gotshall R.W. Exercise-induced bronchoconstriction // *Drugs.* 2002. Vol.62, №12. P.1725–1739.

12. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol.161, №1. P.309–329.

13. Hallstrand T.S. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol.12, №1. P.42–48.

14. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. General considerations for lung function testing // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №1. P.153–161.

15. Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastronarde J. G., Kaminsky D.A., Rundell K.W., Hull J.H., Storms W.W., Weiler J.M., Cheek F.M., Wilson K.C., Anderson S.D. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: Exercise-induced bronchoconstriction // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol.187, Iss.9, P.1016–1027.

16. Vianna E.O., Boaventura L.C., Terra-Filho J., Nakama G.Y., Martinez J.A.B., Martin R.J. Morning-to-evening variation in exercise-induced bronchospasm // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. Vol.110, №2. P.236–240.

REFERENCES

1. Afanas'eva E.Yu., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Nakhamchen L.G. Comparative characteristic of clinical and functional features of formation of hypo- and hyper-

osmolar airway responsiveness in patients with bronchial asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2015; 56:8–13 (in Russian).

2. Vishnevetskiy I.I., Dyadyk A.I. Diagnosis and treatment of bronchial asthma according to GINA recommendations. Available at: <http://med-obuch.kz/diagnostika-i-lechenie-bronkhialnoy-a/> (in Russian).

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

4. Nekrasov E.V., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Zakharova E.V., Makarova G.A. Mucin secretion in the nasal mucosa in response to cold air hyperventilation in asthmatics with different degrees of asthma control and disease severity. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2014; 53:42–49 (in Russian).

5. Perelman N.L. Quality of life in patients with bronchial asthma as a factor of disease control prediction. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2009; 33:30–33 (in Russian).

6. Pirogov A.B., Semirech J.O. Bronchial asthma control achievement in patients with cold airway hyperresponsiveness. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2009; 33:27–29 (in Russian).

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

8. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(2):211–277.

9. Bikov A., Gajdócsi R., Huszár É., Szili B., Lázár Z., Antus B., Losonczy G., Horváth I. Exercise increases exhaled breath condensate cysteinyl leukotriene concentration in asthmatic patient. *J. Asthma* 2010; 47(9):1057–1062.

10. Duong M., Subbarao P., Adelroth E., Obminski G., Strinich T., Inman M., Pedersen S., O'Byrne P.M. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. *Chest* 2008; 133(2):404–411.

11. Gotshall R.W. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs* 2002; 62(12):1725–1739.

12. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(1):309–329.

13. Hallstrand T.S. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12(1):42–48.

14. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(1):153–161.

15. Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastronarde J. G., Kaminsky D.A., Rundell K.W., Hull J.H., Storms W.W., Weiler J.M., Cheek F.M., Wilson K.C., Anderson S.D. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: Exercise-induced bronchoconstriction. *Am. J. Respir.*

Crit. Care Med. 2013; 187(9):1016–1027.

16. Vianna E.O., Boaventura L.C., Terra-Filho J., Nakama G.Y., Martinez J.A.B., Martin R.J. Morning-to-

evening variation in exercise-induced bronchospasm. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110(2):236–240.

Поступила 07.07.2016

Контактная информация

Леонид Гиршевич Нахамчен,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Leonid G. Nakhamchen,

MD, PhD, Senior staff scientist 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: dncfpd@ramn.ru