

УДК 616.248-002.193:616.2-001.19]616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-45-54

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Бронхоспастическая реакция на холодный воздух у больных бронхиальной астмой (БА), приводящая к ухудшению контроля болезни – одна из серьёзных проблем северных стран мира. **Цель.** Оценить сезонную динамику реакции дыхательных путей ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{1XB}}$) на холодную бронхопровокацию у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП). **Материалы и методы.** Из 513 больных БА, прошедших первичное бронхопровокационное тестирование, в ретроспективном анализе приняли участие 273 пациентов (140 женщин; 133 мужчины) с выявленной ХГДП. Дизайн включал объективизацию клинических данных по вопросу Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002), скрининг-анкету по выявлению клинических симптомов реагирования на низкую температуру воздуха в повседневной жизни; оценку базовой функции внешнего дыхания; бронхопровокационную пробу 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). **Результаты.** На момент тестирования средний возраст больных был $34,8 \pm 0,87$ лет, ОФВ_1 $88,5 \pm 1,3\%$ долж., $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ $70,9 \pm 0,7\%$; АСТ 16 (12; 19) баллов. В среднем по группе $\Delta\text{ОФВ}_{\text{1XB}}$ составил $-19,2 \pm 0,6\%$. Частота выявления ХГДП в зимний сезон года составляла 22%, весенний – 34%, летний – 22%, осенний – 24% ($p > 0,05$). Минимальные изменения ОФВ_1 на пробу ИГХВ зарегистрированы в мае-июне (среднее значение $\Delta\text{ОФВ}_{\text{1XB}}$ $-16,2 \pm 1,3$ и $-14,5 \pm 1,6\%$, соответственно) и были достоверно меньше в сравнении с февралём ($-21,9 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$) и апрелем ($-23,0 \pm 2,36\%$, $p < 0,01$). Найдена корреляционная связь между среднемесячными значениями метеопараметров и ХГДП, а также значением АСТ в баллах и $\Delta\text{ОФВ}_{\text{1XB}}$ ($r = 0,16$; $p = 0,018$). **Заключение.** Сезонные изменения силы действия метеорологических факторов влекут за собой изменение в реакции дыхательных путей на холодную бронхопровокацию, а также способствуют потере контроля над астмой. Максимальные значения ХГДП приходятся на февраль-апрель, август, ноябрь. Полученные данные отражают наличие сложного взаимодействия физических факторов окружающей среды в индукции сезонных флюктуаций ХГДП, что требует поиска конкретных механизмов формирования измененной бронхиальной реактивности, связанных с характеристиками молекулярной рецепции низких температур и влажности в дыхательных путях человека.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодная гиперреактивность дыхательных путей, сезоны года, метеофакторы, функция внешнего дыхания, контроль над астмой.

SEASONAL DYNAMICS OF COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH ASTHMA

A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. Cold air-induced bronchoconstriction in patients with asthma, leading to a breakdown in disease control, is one of the most serious problems in the northern countries of the world. **Aim.** To assess the seasonal dynamics of the airway response ($\Delta\text{FEV}_{\text{1CA}}$) to cold bronchoprovocation in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness (CAHR). **Materials and methods.** Out of 513 asthma patients who underwent primary bronchoprovocation testing, 273 patients (140 women; 133 men) with diagnosed CAHR took part in the retrospective analysis. The design included

Контактная информация

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: prih-anyu@ya.ru

Correspondence should be addressed to

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, 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: prih-anyu@ya.ru

Для цитирования:

Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Сезонная динамика холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С. 45–54. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-45-54

For citation:

Prikhodko A.G., Perelman J.M. Seasonal dynamics of cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):45–54 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-45-54

objectification of clinical data using the Asthma Control Test questionnaire (ACT, Quality Metric Inc., 2002), a screening questionnaire for identifying clinical symptoms of response to low ambient temperature in everyday life; assessment of the lung function; bronchoprovocation test of 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA). **Results.** At the time of testing, the average age of patients was 34.8 ± 0.87 years, FEV_1 $88.5 \pm 1.3\%$ of predicted, FEV_1/VC $70.9 \pm 0.7\%$; ACT 16 (12; 19) points. On average in the group, $\Delta\text{FEV}_{1\text{CA}}$ was $-19.2 \pm 0.6\%$. The frequency of CAHR detection in the winter was 22%, spring – 34%, summer – 22%, autumn – 24% ($p > 0.05$). The minimum changes in FEV_1 in response to IHCA were recorded in May-June (mean value $\Delta\text{FEV}_{1\text{CA}}$ -16.2 ± 1.3 and $-14.5 \pm 1.6\%$, respectively) and were significantly less in comparison with February ($-21.9 \pm 2.3\%$, $p < 0.05$) and April ($-23.0 \pm 2.36\%$, $p < 0.01$). A correlation has been found between the monthly mean values of meteorological parameters and CAHR, as well as the value of ACT in points and ΔFEV_1 ($r = 0.16$; $p = 0.018$). **Conclusion.** Seasonal changes in the strength of the action of meteorological factors produce a change in the response of the airways to cold bronchoprovocation, and contribute to the loss of asthma control. The maximum values of CAHR fall on February-April, August, November. The data obtained reflect the presence of a complex interaction of physical environmental factors in the induction of seasonal fluctuations of CAHR, which requires a search for specific mechanisms for the formation of altered airway reactivity associated with the characteristics of molecular reception of low temperatures and humidity in the human airways.

Key words: asthma, cold airway hyperresponsiveness, seasons, meteorological factors, lung function, asthma control.

Резко континентальный климат – одна из климатических черт Северного полушария. На территории России он захватывает области Восточной и Центральной Сибири, западную часть Дальнего Востока, к которой относится Амурская область. Этот регион получает меньше тепла, чем следовало бы по географическому положению. В северной части присутствует многолетняя и прерывистая мерзлота, в центральной – прерывистая и островная мерзлота. Причины заключаются в холодных восточных морях, забирающих летом много тепла, и во влиянии Азиатского материка с его суровыми зимами. Движение холодного и сухого воздуха с континента обуславливает в области суровую и малоснежную зиму с температурами ниже 30°C . В январе изотермы с самыми низкими показателями приходятся на горные районы. На севере области средняя январская температура может понижаться до -40°C , а в межгорных впадинах до -50°C [1].

В этом регионе, как и в других, с таким же резко континентальным климатом, физические факторы окружающей среды воздействуют на человека, негативно влияя на его здоровье. Основной мишенью служат дыхательные пути, которые в первую очередь реагируют на холод, подвергаясь структурной перестройке [2]. Как показали ранее проведенные исследования, холодный воздух может вызывать нарушения двигательной активности мерцательного эпителия дыхательных путей, процессов перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран [3].

По клиническим данным, 10-50% здоровых людей испытывают различные респираторные симптомы при контакте с низкотемпературным воздухом [4–6]. Например, в широкомасштабных перекрестных национальных исследованиях (FINRISK) в Финляндии с участием 17040 респондентов показано, что до 35% мужчин и 46% женщин имеют респираторные и сердечные симптомы при наступлении холодного времени года [7, 8]. Действие низкой температуры воздуха может сопровождаться чрезмерной спастической реакцией бронхов (бронхоконстрикцией), которая опреде-

ляется как холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП). Последняя проявляется возникновением при дыхании холодным воздухом разных клинических симптомов, например, одышки, удушья, затруднения дыхания, стеснения в грудной клетке, кашля и т.д. [9].

Гиперреактивность дыхательных путей – чрезвычайно распространенный патологический феномен. До 10% здоровых лиц имеет генетическую предрасположенность к развитию ХГДП. Она является обязательным признаком бронхиальной астмы (БА), а также частым спутником других заболеваний легких. Среди больных с хроническими заболеваниями органов дыхания частота выявления ХГДП достигает 40-75% при хроническом бронхите и ХОБЛ и до 87% при БА [5, 9–13].

Восприятие человеком холода в сочетании с измененной влажностью окружающей среды отличается многообразием и сезонной флюктуацией [14–16]. Многолетнее наблюдение за больными хроническими болезнями органов дыхания, а также анализ мировой литературы показали не только большую распространенность респираторных симптомов при воздействии холода, либо повышенной влажности воздуха, но и различия в клинических проявлениях, характере реагирования и аттенуации признака [4, 6, 9].

Цель настоящей работы заключалась в изучении сезонной динамики реакции дыхательных путей на холодную бронхопровокацию у больных БА с ХГДП.

Материалы и методы исследования

Исследование носило ретроспективный наблюдательный характер. В исследовании приняли участие больные в возрасте 18-65 лет, обоих полов, с документально подтвержденным клиническим диагнозом персистирующей БА, отсутствием острых респираторных заболеваний и обострения БА в течение предшествующих 4 недель, объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_1) на момент тестирования более 70% должной величины, отсутствием любой фоновой патологии, которая могла повлиять на проведение

бронхопровокационной пробы. Особое внимание перед исследованием уделялось лицам с вегето-сосудистыми реакциями на саму бронхопровокацию, либо на многократное форсирование дыхания, патологией сердечно-сосудистой системы, например ИБС, у которых глубокая ингаляция холодного воздуха могла спровоцировать кратковременный приступ стенокардии, а также больным с холодовой аллергией.

Дизайн работы включал в себя объективизацию клинических данных по вопроснику Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002), анализ скрининг-анкеты по выявлению клинических симптомов реагирования на низкую температуру воздуха в повседневной жизни, оценку базовой функции внешнего дыхания, оценку параметров бронхиальной проходимости после выполнения острой бронхопровокационной пробы 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ).

При анкетировании особое внимание уделялось ответам на вопросы по большому спектру респираторных симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей, реакции тела при прямом действии холода в зимний период года. При подозрении на холодовую аллергию проводилась холодовая экспозиционная проба (Дункан-тест в модификации В.И.Пыцкого, 1991; А.В.Караулова, 2002) путём 6-минутной аппликации кубика льда ($1,5 \times 1,5 \times 1,0$ см) на область предплечья. Проба считалась положительной, когда через 15 мин в месте контакта со льдом или вокруг появлялась волдырная сыпь, отёк кожи. Такие лица исключались из исследования.

Спирометрия выполнялась на аппаратах FlowScreen (Erich Jaeger, Германия); Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с оценкой параметров кривой поток-объём форсированного выдоха ($\text{ОФВ}_{1\text{с}}$, СОС_{25-75}) по стандартной методике [17, 18] и дальнейшим проведением пробы с β_2 -агонистом короткого действия для выявления обратимого компонента обструкции ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{с}}$).

Инструментальное тестирование холодовой реактивности дыхательных путей проводилось путём сравнения параметров бронхиальной проходимости до и после 3-минутной изокапнической ($5\% \text{CO}_2$) гипервентиляции холодным (-20°C); воздухом (ИГХВ), на уровне 60% должной максимальной вентиляции лёгких при помощи установки для охлаждения воздуха, присоединённой к комплексной системе для кардиореспираторных исследований (Erich Jaeger, Германия). Спирометрический контроль осуществлялся перед началом провокации, на 1 и 5-й минутах восстановительного периода [9]. Критериями прекращения пробы являлось появление удушья или отчётливого затруднения дыхания, сильного приступообразного кашля, выраженной вегетативной реакции (головная боль, головокружение и т.д.), аллергическая реакция на ингаляцию холодного воздуха (быстрое покраснение

кожи лица, чувство распирания и жжение, зуд и т.д.). Проба считалась положительной, если сразу после ингаляции холодного воздуха $\text{ОФВ}_{1\text{с}}$ уменьшался более, чем на 10% от исходной величины или через 5 минут после ингаляции – более, чем на 15% . Дополнительными критериями служило уменьшение ФЖЕЛ, ПОС, МОС_{50} и МОС_{75} в соответствии с ранее разработанными количественными критериями [9].

Для того, чтобы исключить влияние циркадных ритмов, все исследования проводились в первую половину дня, в соответствии с существующими международными протоколами. В день проведения бронхопровокационной пробы в промежутке 1,5-2 часов ограничивался приём горячей пищи и напитков, запрещалась физическая нагрузка, контакт с холодом, аэрополлютантами, проведение любых ингаляций, изменение местонахождения. Перед тестированием больных просили воздерживаться от приёма бронхолитических препаратов, комбинированных ингаляционных противовоспалительных средств (ИГКС/ДДБА), как минимум за 6-24 часов до предполагаемого тестирования [19, 20].

По окончании теста пациент оставался под наблюдением врача не менее 2-4 часов и мог покинуть лабораторию только в случае, если показатели бронхиальной проходимости улучшились спонтанно или после ингаляции бронхолитика либо ИГКС до значений $\text{ОФВ}_{1\text{с}} > 90\%$ от базового, а также получения соответствующих рекомендаций в случае появления рецидива бронхоспазма в последующие 24 часа после тестирования.

Все исследования больным выполнялись в условиях лаборатории функциональной диагностики под длительным контролем медицинского персонала. Обследование проводилось на добровольной основе. На момент тестирования больной получал полную информацию о характере и цели проводимого обследования, связанном с ним риске и возможных осложнениях, полученные им сведения оформлялись в форме протокола информированного согласия.

Выполненная работа проводилась с соблюдением Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта) и одобрения локального Комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

Статистический анализ полученного материала проводили с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [21] на основе стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от

нормального, применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me[Q1; Q3]$). Анализ распространённости признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырёхпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции по Пирсону (r). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 513 больных, прошедших первичное бронхопровокационное тестирование в дальнейшем анализе приняли участие 273 больных БА (140 женщин; 133 мужчин, $p > 0,05$) с выявленной ХГДП по данным пробы ИГХВ. Средний возраст $34,8 \pm 0,87$ лет, рост $168,0 \pm 1,1$ см; $ОФВ_1$ $88,5 \pm 1,3\%$ долж., $ОФВ_1/ЖЕЛ$ $70,9 \pm 0,7\%$; $\Delta ОФВ_{1p}$ $12,1$ (6,0; 24,5)%; АСТ 16 (12; 19) баллов. По результатам анкетного опроса самым специфичным клиническим признаком для большинства больных яв-

лялось удушье и/или затруднение дыхания при вдыхании холодного воздуха (70%), испытываемое в повседневной жизни. Поскольку первичное обследование проводилось в разные сезоны года, некоторым пациентам было трудно вспомнить, при каких значениях температуры начинали проявляться первые симптомы в повседневной жизни при контакте с окружающим холодом, каковы условия их появления, акцентировалось внимание только на тяжёлых клинических проявлениях, например удушье, дыхательном дискомфорте, появлении дистанционных хрипов.

После пробы ИГХВ наблюдалось значимое падение $ОФВ_1$, с разбросом значений у 58% больных от -15,0 до -63,0% (рис. 1). В среднем по группе $\Delta ОФВ_{1XB}$ составило $-19,2 \pm 0,6\%$, $\Delta МОС_{50XB}$ $-29,4 \pm 1,1\%$, $\Delta МОС_{75XB}$ $-25,1 \pm 1,5\%$, $\Delta СОС_{25-75XB}$ $-29,2 \pm 1,1\%$. Следует подчеркнуть, что по завершению тестирования ингаляция аэрозоля β_2 -агониста короткого действия не у всех больных купировала явления бронхоспазма, около 5% пациентов не реагировали на введение короткодействующего бронхолитика, у 3% больных клинические симптомы продолжали нарастать с дальнейшим падением показателей бронхиальной проходимости, что требовало дополнительного введения кортикостероидных препаратов.

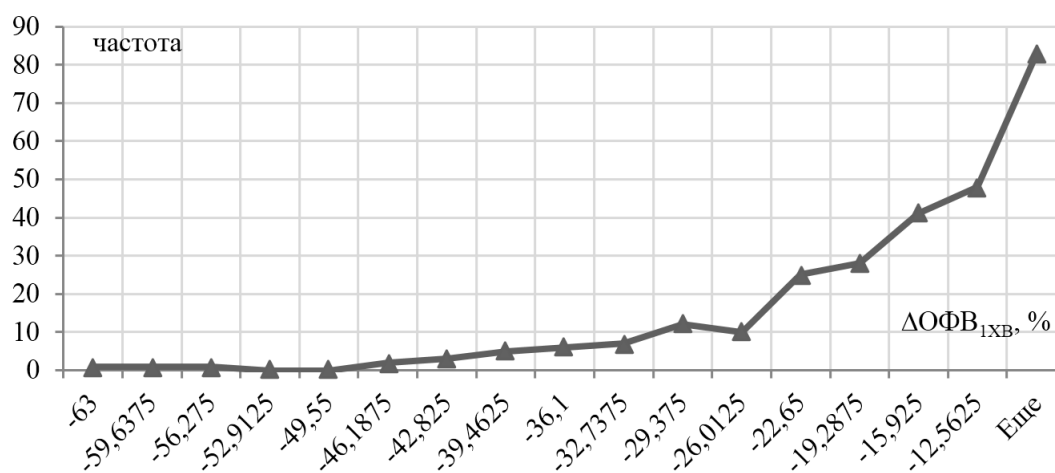


Рис. 1. Частота встречаемости (в абсолютных числах) значений $\Delta ОФВ_{1XB}$ (%) в ответ на пробу ИГХВ.

Мы распределили больных по времени года, когда проводилось тестирование и сопоставили с выраженностью полученной реакции дыхательных путей на бронхопровокационный стимул (рис. 2). Оказалось, что обращаемость за медицинской помощью не зависела от сезона года и составляла в зимний период 22%, весной – 34%, летом – 22%, осенью – 24%. При оценке динамики бронхоконстрикторной реакции в ответ на ИГХВ статистически значимые различия $\Delta ОФВ_{1XB}$ были обнаружены в мае ($-16,2 \pm 1,3\%$) и июне ($-14,5 \pm 1,6\%$), когда данная реакция была достоверно менее выраженной в сравнении с февралём ($-21,9 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$) и апрелем ($-23,0 \pm 2,36\%$, $p < 0,01$). Более наглядно это видно при сравнении размаха

между минимальными и максимальными значениями бронхоспастической реакции на холодовую бронхопровокацию (рис. 2).

Отчётливое сезонное усиление реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ происходило в ноябре, феврале и апреле (рис. 2), очевидно связанное с закономерными стабильными изменениями физических факторов окружающей среды в окологодичном цикле. Нами была сопоставлена и проанализирована зависимость годового хода температуры, влажности атмосферного воздуха и реактивности дыхательных путей на пробу ИГХВ (рис. 3). Реактивность бронхов снижалась, когда среднемесячные температуры окружающего воздуха достигали $+14 - +21^\circ\text{C}$, относитель-

ной влажности 57-70% и находились в зоне комфорта для больных. Увеличение влажности и температуры

способствовало усилению реакции на холодный воздух.

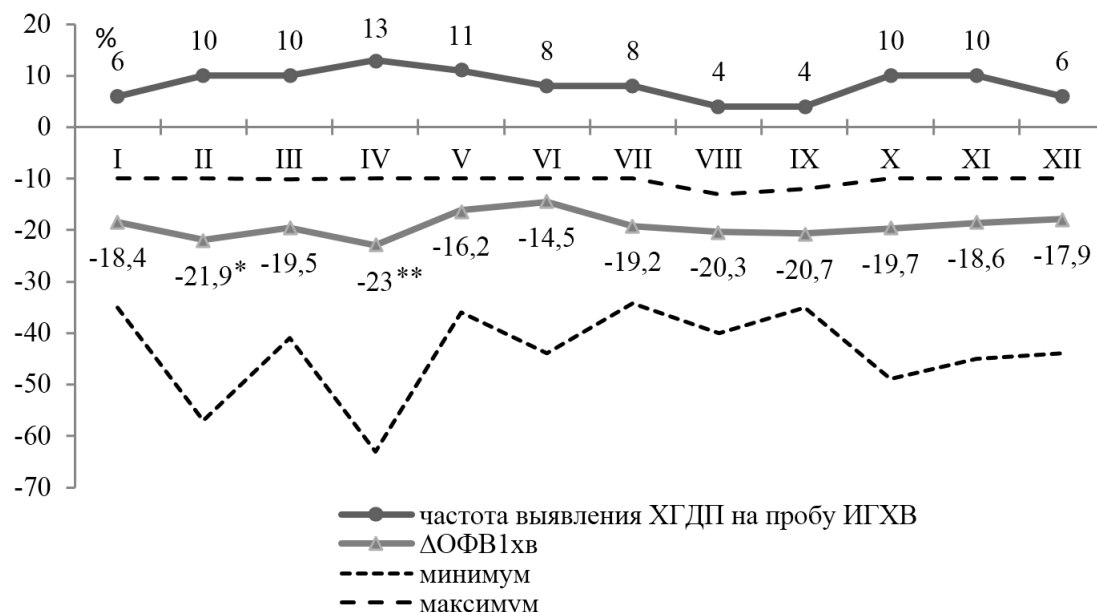


Рис. 2. Зависимость между ХГДП ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$, %) и частотой её выявления (в % от числа больных в группе) на пробу ИГХВ в течение года.

Август в Амурской области характеризуется преобладанием душно-влажной погоды, сочетанием ещё достаточно высокой температуры (более 20°C) и максимальной влажности атмосферного воздуха (80%). Подобное сочетание приводит к напряжению гомеостатических механизмов с изменением функциональных характеристик рецепторного аппарата и последующим увеличением ответной реакции дыхательных путей на различные неспецифические раздражители. Адаптационные возможности организма в конце лета и начале осени находятся на низком уровне, что усиливает у больных чувствительность к метеорологическим воздействиям [14, 15]. Самые низкие значения контроля астмы по вопроснику АСТ у обследованных больных были получены именно в июле-августе (рис. 4), а затем приходились на ноябрь, когда температура окружающего воздуха принимала устойчивые отрицательные значения, и февраль. При этом практически во все сезоны года у большей части больных (77%) зарегистрирован низкий контроль над астмой, который составлял менее 19 баллов АСТ. В общей группе больных была найдена тесная корреляционная связь между значениями АСТ и $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$, которая показала, что реактивность увеличивается у лиц с плохим контролем заболевания ($r=0,16$; $p=0,018$).

Ранее нами показано, что ответ гладкой мускулатуры дыхательных путей на ингаляцию ацетилхолина хлорида у больных хроническим бронхитом в годичной динамике имеет бифазный характер, соответствующий динамике среднемесячных значений относительной влажности и скорости движения воздуха [15]. Наиболее чёткие сезонные сдвиги реактивности дыхательных путей найдены при изучении

величины бронхиального сопротивления (ΔRo). Первый пик значений ΔRo зарегистрирован в августе-сентябре, второй – в декабре и феврале [15]. В настоящем исследовании один пик ХГДП отмечен также в августе, второй пик, связанный с изменением величины $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$, был несколько смещён по времени и приходился на февраль-апрель.

В поиске взаимосвязей между метеофакторами и реактивностью дыхательных путей на холодный воздух, мы обратили внимание на исследования T.Narju et al. [6], в которых была предпринята попытка ранжировать пороговые значения отрицательных температур воздуха. Они показали, что у здоровых респондентов респираторные симптомы начинали выявляться только при определённых температурах атмосферного воздуха. Так, продукция слизи из дыхательных путей обычно появлялась при температуре -7°C, при -18°C или ниже появлялись кашель, хрипы и одышка [6]. Кроме того, на восприятие и субъективную оценку человеком холода накладывается потенциальное влияние скорости и направления ветра, относительной влажности окружающего воздуха. Так, при температуре воздуха -5°C и скорости ветра 5 м/с у тепло одетого человека происходит охлаждение кожи лица до 10°C [22]. Охлаждение лица окружающим воздухом в промежутке температур от -5 до -20°C в сочетании с ветром вызывает немедленное снижение ОФВ_1 на 3-10% как у здоровых людей, так и у больных астмой и ХОБЛ [11, 15, 22–24]. Это наглядно видно при сопоставлении полученных нами данных реактивности дыхательных путей со среднемесячными изменениями скорости ветра и его направления (рис. 5). Преобладающими направлениями ветра с января по апрель включительно

являются северное и северо-западное. Скорее всего, эти два фактора и приводили к усилению реакции дыхательных путей на холодовую бронхопровокацию с февраля по апрель. Похожую картину между усреднённой скоростью ветра и реактивностью дыхательных путей на ИГХВ мы наблюдали с августа по ноябрь, но

в августе очень важным метеопараметром выступала высокая влажность атмосферного воздуха, способная провоцировать усиление реакции на холодный воздух. Найдена обратная корреляционная зависимость между среднемесячными значениями влажности (ϕ) и скорости ветра (V) ($r=-0,78$; $p<0,01$) (табл.).

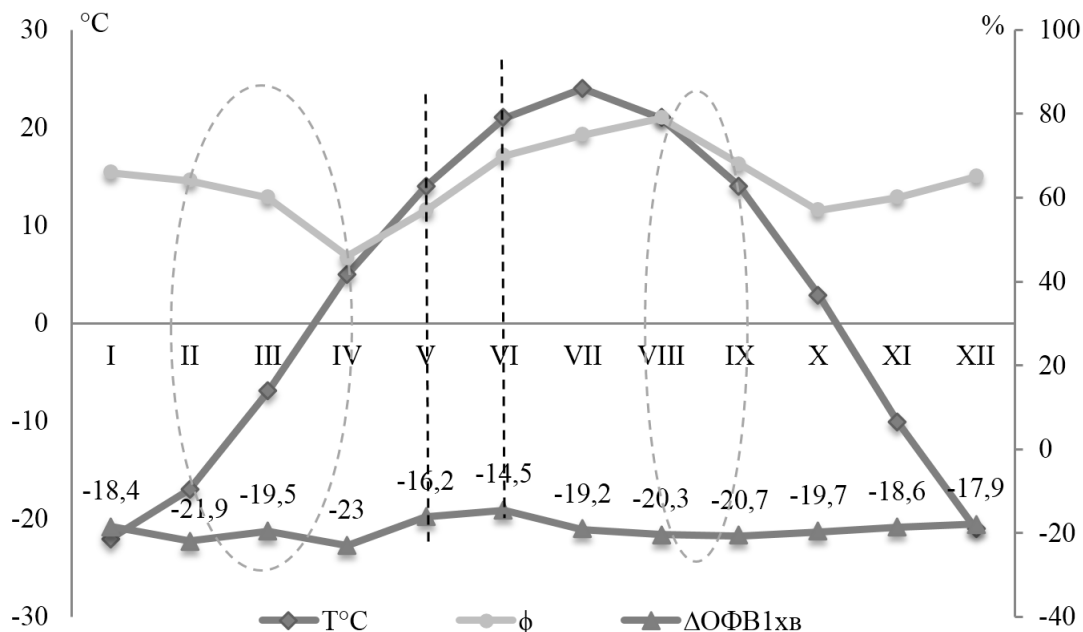


Рис. 3. Зависимость ХГДП ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$, %) от среднемесячных изменений температуры и влажности воздуха. Годовой ход температуры ($T^\circ\text{C}$) и относительной влажности атмосферного воздуха (ϕ , %) в Амурской области.

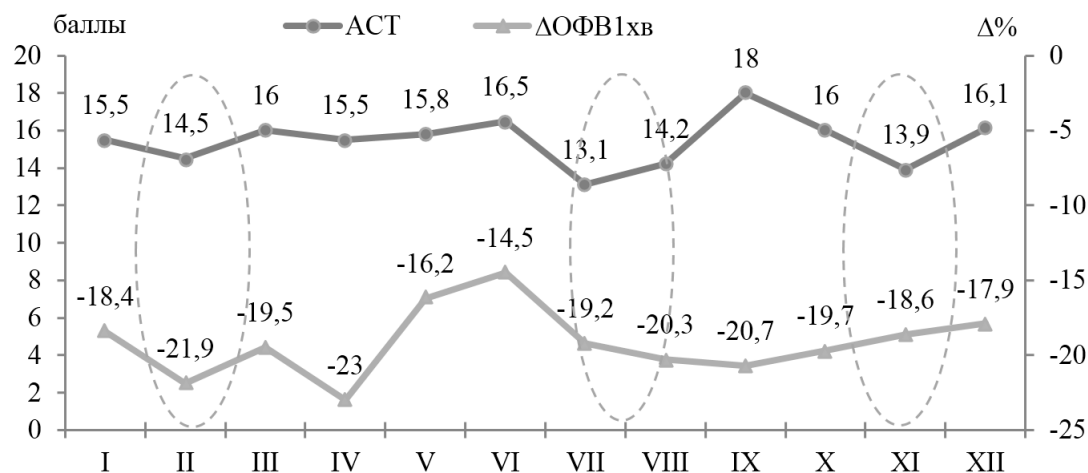


Рис. 4. Зависимость между ХГДП ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{хв}}$, %) и АСТ (баллы).

Таким образом, вышеописанные погодные явления оказывают непосредственное действие на степень выраженности бронхиальной реакции при пробе ИГХВ. Однако следует отметить, что низкая температура, высокая влажность окружающего воздуха, особенно одновременное сочетание этих факторов, могут воздействовать косвенным путём, поскольку они служат ещё и триггерами распространения респираторных инфекций [6]. Как известно, на зимние месяцы года приходится пик заболеваемости насморком, фарингитом, ларингитом, бронхитом, пневмониями [23, 25]. Показана тесная связь между воздействием низких

температур и ростом числа заболевших респираторными вирусными инфекциями [26]. Вирусная инфекция верхних дыхательных путей снижает мукоцилиарный клиренс в полости носа, способствуя инфицированию бронхов, вторичному бактериальному обсеменению, пролонгируя воспаление и формируя высокую чувствительность бронхов к внешним триггерам [6, 25]. Существуют данные, что вирусная инфекция не только способна изменять реактивность, но и увеличивать силу бронхоспастической реакции, особенно у больных с хроническими болезнями органов дыхания [27].

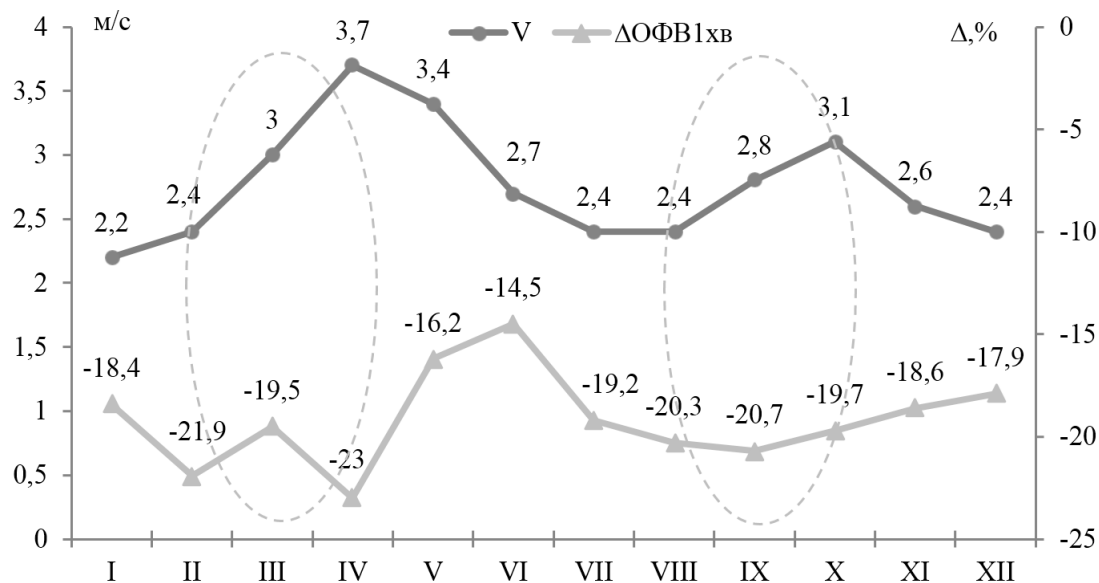


Рис. 5. Зависимость реактивности дыхательных путей от среднемесячных изменений скорости ветра (V).

Таблица
Корреляционные взаимосвязи между среднемесячными значениями метеопараметров и ХГДП

Параметр	ΔОФВ _{1хв} , %	V, м/с	Т°С
V, м/с	-0,159910634		
Т°С	0,166093341	0,274780313	
φ, %	0,236528242	-0,780013818	0,318936639

Конкретные механизмы сезонных флюктуаций чувствительности дыхательных путей к воздействию холода требуют дальнейшего изучения, в частности, в области исследования коэкспрессии мембранных белков семейства TRP. Как было показано, меластатиновые (TRPM8) и ваниллоидные (TRPV1, TRPV2, TRPV4) катионные каналы с транзитным рецепторным потенциалом являются ключевыми посредниками в трансдукции низкотемпературного и осмолярных стимулов в дыхательных путях [28, 29]. Взаимовлияние сигнальных каскадов, возникающих при их стимуляции под действием атмосферных триггеров, может определять интенсивность бронхоконстрикторной реакции в контрастные сезоны года [30].

Закключение

Сезонные изменения силы действия метеорологических факторов влекут за собой изменение в реакции дыхательных путей на холодовую бронхопровокацию, а также способствуют потере контроля над БА. Макси-

мальные значения ХГДП приходятся на февраль-апрель, август, ноябрь. Полученные данные отражают наличие сложного взаимодействия физических факторов окружающей среды в индукции сезонных флюктуаций ХГДП, что требует поиска конкретных механизмов формирования измененной бронхиальной реактивности, связанных с характеристиками молекулярной рецепции низких температур и влажности в дыхательных путях человека.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. География Амурской области / под ред. Н.Г.Павлюк. Изд. 2-е, испр. и доп. Благовещенск: Зея, 2005. 288 с.
2. Миррахимов М.М., Колосов В.П., Сооронбаев Т.М., Перельман Ю.М. Респираторная система в экстремальных природных условиях. Бишкек: Турар, 2011. 140 с.
3. Bougault V., Turmel J., St-Laurent J., Bertrand M., Boulet L.P. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes // Eur. Respir. J. 2009. Vol.33, №4. P.740–746. <https://doi.org/10.1183/09031936.00117708>
4. Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Респираторный теплообмен и холодовая реактивность дыхательных путей

у здоровых людей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1999. Вып.5. С.11–18.

5. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure // Br. J. Sports Med. 2012. Vol.46, №6. P.397–401. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090822>

6. Harju T., Mäkinen T., Näyhä S., Laatikainen T., Jousilahti P., Hassi J. Cold-related respiratory symptoms in the general population // Clin. Respir. J. 2010. Vol.4, №3. P.176–185. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2009.00172.x>

7. Ikäheimo T.M., Jokelainen J., Näyhä S., Laatikainen T., Jousilahti P., Laukkanen J., Jaakkola J.J.K. Cold weather-related cardiorespiratory symptoms predict higher morbidity and mortality // Environ. Res. 2020. Vol.191. Article number: 110108. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110108>

8. Näyhä S., Hassi J., Jousilahti P., Laatikainen T., Ikäheimo T.M. Cold-related symptoms among the healthy and sick of the general population: National FINRISK Study data, 2002 // Public Health. 2011. Vol.125, №6. P.380–388. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2011.02.014>

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

10. Kim Y.H., Jang T.Y. Usefulness of the subjective cold hyperresponsiveness scale as evaluated by cold dry air provocation // Am. J. Rhinol. Allergy. 2012. Vol.26, №1. P.45–48. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3694>

11. Koskela H.O., Koskela A.K., Tukiainen H.O. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms // Chest. 1996. Vol.110, №3. P.632–636. <https://doi.org/10.1378/chest.110.3.632>. PMID: 8797403

12. Koskela H.O. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management // Int. J. Circumpolar Health. 2007. Vol.66, №2. P.91–100. <https://doi.org/10.3402/ijch.v66i2.18237>

13. Millqvist E., Bengtsson U., Bake B. Occurrence of breathing problems induced by cold climate in asthmatics – a questionnaire survey // Eur. J. Respir. Dis. 1987. Vol.71, №5. P.444–449.

14. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Влияние влажности окружающей среды на клинико-функциональные особенности течения заболевания у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.19–26. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-19-26>

15. Перельман Ю.М., Прилипко Н.С. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1998. Вып.1. С.28–34.

16. Хижняк Ю.Ю., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. №1. С.82–84.

17. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №5. P.948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>

18. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol.200, №8. P.e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

19. 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 // Eur. Respir. J. 1993. Vol.6, №16. P.53–83. <https://doi.org/10.1183/09041950.053s1693>

20. Borak J., Lefkowitz R.Y. Bronchial hyperresponsiveness // Occup. Med. (Lond). 2016. Vol.66, №2. P.95–105. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv158>

21. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.

22. Gavhed D., Mäkinen T., Holmér I., Rintamäki H. Face temperature and cardiorespiratory responses to wind in thermoneutral and cool subjects exposed to -10 degrees C // Eur. J. Appl. Physiol. 2000. Vol.83, №4-5. P.449–456. <https://doi.org/10.1007/s004210000262>

23. Kotaniemi J.T., Latvala J., Lundbäck B., Sovijärvi A., Hassi J., Larsson K. Does living in a cold climate or recreational skiing increase the risk for obstructive respiratory diseases or symptoms? // Int. J. Circumpolar Health. 2003. Vol.62, №2. P.142–157. <https://doi.org/10.3402/ijch.v62i2.17548>

24. Koskela H., Tukiainen H. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects // Eur. Respir. J. 1995. Vol.8, №12. P.2088–2093. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08122088>

25. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Кикун П.Ф., Полянская Е.В. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с.

26. Mourtzoukou E.G., Falagas M.E. Exposure to cold and respiratory tract infections // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2007.

Vol.11, №9. P.938–943.

27. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Johnston S.L., Openshaw P.J., Wedzicha J.A. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol.173, №8. P.871–876. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1489OC>

28. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma // *Respirology*. 2015. Vol.20, №8. P.1192–1197. <https://doi.org/10.1111/resp.12605>

29. Naumov D., Perelman J., Prikhodko A., Kolosov V., Sheludko E. Role of TRPV1 and TRPV2 gene polymorphisms in the development of airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli in patients with asthma // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol.48, Suppl.60. PA1197

30. Afanaseva E.Y., Prikhodko A.G., Kotova O.O., Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M. Interrelationships between ambient air humidity, asthma control, airway responsiveness to hypoosmolar stimulus in patients with different genotypes of rs6606743 single nucleotide polymorphism of TRPV4 gene // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021. Vol.203. A3120. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3120

REFERENCES

1. Pavlyuk N.G., editor. Geography of the Amur region. Blagoveshchensk: Zeya; 2005 (in Russian).
2. Mirrakhimov M.M., Kolosov V.P., Sooronbaev T.M., Perelman J.M. Respiratory system in extreme environmental conditions. Bishkek: Turar; 2011 (in Russian).
3. Bougault V., Turmel J., St-Laurent J., Bertrand M., Boulet L.P. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(4):740–746. <https://doi.org/10.1183/09031936.00117708>
4. Prikhodko A.G., Perelman J.M. Respiratory heat exchange and cold airway reactivity in healthy subjects. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 1999; (5):11–18 (in Russian).
5. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. *Br. J. Sports Med.* 2012; 46(6):397–401. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090822>
6. Harju T., Mäkinen T., Näyhä S., Laatikainen T., Jousilahti P., Hassi J. Cold-related respiratory symptoms in the general population. *Clin. Respir. J.* 2010; 4(3):176–185. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2009.00172.x>
7. Ikäheimo T.M., Jokelainen J., Näyhä S., Laatikainen T., Jousilahti P., Laukkanen J., Jaakkola J.J.K. Cold weather-related cardiorespiratory symptoms predict higher morbidity and mortality. *Environ. Res.* 2020; 191:110108. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110108>
8. Näyhä S., Hassi J., Jousilahti P., Laatikainen T., Ikäheimo T.M. Cold-related symptoms among the healthy and sick of the general population: National FINRISK Study data, 2002. *Public Health* 2011; 125(6):380–388. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2011.02.014>
9. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
10. Kim Y.H., Jang T.Y. Usefulness of the subjective cold hyperresponsiveness scale as evaluated by cold dry air provocation. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2012; 26(1):45–48. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3694>
11. Koskela H.O., Koskela A.K., Tukiainen H.O. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest* 1996; 110(3):632–636. <https://doi.org/10.1378/chest.110.3.632>
12. Koskela H.O. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management. *Int. J. Circumpolar Health* 2007; 66(2):91–100. <https://doi.org/10.3402/ijch.v66i2.18237>
13. Millqvist E., Bengtsson U., Bake B. Occurrence of breathing problems induced by cold climate in asthmatics – a questionnaire survey. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 71(5):444–449.
14. Afanaseva E.Yu., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Influence of environmental humidity on clinical and functional features of the course of asthma. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):19–26 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-19-26>
15. Perelman J.M., Prilipko N.S. Airway hyperactivity in patients with chronic bronchitis. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 1998; (1):28–34 (in Russian).
16. Khizhniak J.J., Perelman J.M., Kolosov V.P. Seasonal dynamics of airway patency and reactivity in patients with bronchial asthma in a monsoon climate. *Тихоокеанский медицинский журнал* = *Pacific Medical Journal* 2009; (1):82–84 (in Russian).
17. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(5):948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
18. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Stan-

- dardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(8):e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
19. 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. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(16):53–83. <https://doi.org/10.1183/09041950.053s1693>.
20. Borak J., Lefkowitz R.Y. Bronchial hyperresponsiveness. *Occup. Med. (Lond)* 2016; 66(2):95–105. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv158>
21. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian).
22. Gavhed D., Mäkinen T., Holmér I., Rintamäki H. Face temperature and cardiorespiratory responses to wind in thermoneutral and cool subjects exposed to -10 degrees C. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000; 83(4-5):449–456. <https://doi.org/10.1007/s004210000262>
23. Kotaniemi J.T., Latvala J., Lundbäck B., Sovijärvi A., Hassi J., Larsson K. Does living in a cold climate or recreational skiing increase the risk for obstructive respiratory diseases or symptoms? *Int. J. Circumpolar Health* 2003; 62(2):142–157. <https://doi.org/10.3402/ijch.v62i2.17548>
24. Koskela H., Tukiainen H. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. *Eur. Respir. J.* 1995; 8(12):2088–2093. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08122088>
25. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. Respiratory diseases in the Russian Far East: epidemiological and socio-hygienic aspects. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in Russian).
26. Mourtzoukou E.G., Falagas M.E. Exposure to cold and respiratory tract infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11(9):938–43.
27. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Johnston S.L., Openshaw P.J., Wedzicha J.A. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(8):871–876. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1489OC>
28. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. *Respirology* 2015; 20(8):1192–1197. <https://doi.org/10.1111/resp.12605>
29. Naumov D., Perelman J., Prikhodko A., Kolosov V., Sheludko E. Role of TRPV1 and TRPV2 gene polymorphisms in the development of airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2016; 48(Suppl.60):PA1197.
30. Afanaseva E.Y., Prikhodko A.G., Kotova O.O., Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M. Interrelationships between ambient air humidity, asthma control, airway responsiveness to hypoosmolar stimulus in patients with different genotypes of rs6606743 single nucleotide polymorphism of TRPV4 gene. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203:A3120. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A3120

Информация об авторах:

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Author information:

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила 19.07.2021
Принята к печати 30.07.2021

Received July 19, 2021
Accepted July 30, 2021