

А.Г.Приходько, А.В.Колосов

## Особенности холодовой реактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания

ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН", г. Благовещенск

A.G.Prikhodko, A.V.Kolosov

## The particularities of cold-induced bronchial hyperreactivity in patients with chronic respiratory diseases

### Summary

Prevalence and clinical and physiological features of cold-induced bronchial hyperreactivity in patients with respiratory diseases were shown. In patients with chronic bronchitis, cold-induced bronchial hyperreactivity was associated with worsening of lung ability to condition the inspired air. Disorders of respiratory heat exchange in patients with bronchial asthma were not the leading cause of cold-induced bronchoconstriction, which was associated with high sensitivity of airway receptors and IgE-dependent mechanisms. A set of diagnostic criteria allowing detection of the dominant mechanism of airway cold hyperreactivity was proposed.

### Резюме

В статье описана распространенность и клинико-физиологические особенности формирования холодовой гиперреактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания. Установлено, что у больных хроническим бронхитом холодовая гиперреактивность дыхательных путей связана с ухудшением кондиционирующей способности легких. У больных бронхиальной астмой нарушение респираторного теплообмена не является ведущей причиной холодового бронхоспазма, который ассоциируется с высокой чувствительностью рецепторов дыхательных путей и IgE-зависимыми механизмами. Предложена совокупность диагностических критериев, позволяющих определить доминирующий механизм холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

В настоящее время можно считать доказанной четкую взаимосвязь изменений бронхиальной реактивности с возникновением хронических неспецифических заболеваний легких, что позволяет рассматривать гиперреактивность дыхательных путей как один из ведущих патофизиологических механизмов обструкции бронхов [1, 2]. Среди множества экзогенных факторов, определяющих специфичность формирования и особенности клинических проявлений гиперреактивности дыхательных путей, наиболее универсальными являются физические факторы окружающей среды, которые способны в клиническом эксперименте модулировать реакцию, встречающуюся при естественных условиях жизни человека. При этом весьма значимой представляется роль низкой температуры как триггера бронхоконстрикторной реакции при болезнях органов дыхания [3, 4].

### Материалы и методы

С целью изучения особенностей реакции дыхательных путей на холодный стимул проведено комплексное клинико-физиологическое обследование 322 пациентов с разными формами болезней органов дыхания: 149 больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) (средний возраст —  $37,4 \pm 1,8$  года, рост —  $166,90 \pm 1,34$  см, вес —  $74,4 \pm 2,0$  кг); 78 человек с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) 1-й стадии (средний возраст —  $41,10 \pm 1,93$  года, рост —  $168,50 \pm 1,61$  см, вес —  $76,20 \pm 2,53$  кг); 95 пациентов с бронхиальной аст-

мой (БА) интермиттирующего и легкого персистирующего течения (средний возраст —  $31,20 \pm 1,63$  года, рост —  $168,40 \pm 1,05$  см, вес —  $68,70 \pm 1,76$  кг). Больные находились в фазе нестойкой ремиссии и не имели выраженных обструктивных нарушений. Контрольную группу составили 35 здоровых лиц (средний возраст —  $29,60 \pm 1,41$  года, рост —  $171,80 \pm 1,77$  см, вес —  $68,50 \pm 1,80$  кг). Критерием отбора пациентов служило отсутствие общих противопоказаний для проведения функциональных исследований, полное их согласие и осознание цели обследования.

Работа выполнена на базе инструментального комплекса для кардиореспираторных исследований (*Erich Jaeger*, Германия) и созданного на его основе аппаратно-программного комплекса комбинированной диагностики холодовой гиперреактивности дыхательных путей и кондиционирующей функции легких. Холодовая бронхопровокационная проба проводилась путем изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) в течение 3 мин охлажденной до  $-20^\circ\text{C}$  смесью, содержащей 5 %  $\text{CO}_2$ , с уровнем вентиляции, соответствующим 60 % должной максимальной вентиляции легких (ДМВЛ = должный объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>)  $\times 35$ ). Контроль над температурой вентилируемого воздуха осуществлялся в реальном масштабе времени с помощью 2 малоинерционных термисторов, встроенных в V-образную клапанную коробку и расположенных непосредственно у рта испытуемого. Вентиляционная функция легких до и после холодовой провокации оценивалась по данным кривой

"поток—объем форсированного выдоха" (ПОФВ) на 1, 5, 30-й мин восстановительного периода.

С целью уточнения иммунологических механизмов холодовой гиперреактивности дыхательных путей исследовался общий иммуноглобулин Е (IgE), а также уровень цитокинов в крови (интерлейкин-4, интерферон- $\gamma$  — INF- $\gamma$ ) исходно и после ИГХВ.

Групповой статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента для коррелированных выборок.

## Результаты и обсуждение

Результаты выполненных исследований свидетельствуют о существовании специфической холодовой реактивности дыхательных путей, которая проявляется совокупностью клинических симптомов, возникающих при контакте с холодным воздухом. Субъективная реакция на холод в зимнее время года, по данным анамнестического тестирования, была отмечена у 61 % больных ХНБ, 73 % больных ХОБЛ и 49,5 % больных БА (табл. 1). Характерно, что при ХНБ и ХОБЛ клинические проявления со стороны дыхательных путей при холодном воздействии были более разнообразными, и такие пациенты чаще обращали внимание на свое состояние, тогда как ощущения больных БА в основном сводились к общему затруднению дыхания. У части из них затруднение дыхания наступало не сразу, а после физической нагрузки и / или длительного пребывания на открытом воздухе.

Обращает на себя внимание, что 19 % пациентов с БА основным симптомом своего заболевания счита-

ли затруднение дыхания из-за холодного воздуха. Кроме того, у части больных ХНБ и ХОБЛ и половины больных БА дискомфорт при дыхании сохранялся при переходе в теплое помещение. Следует отметить, что 20,5 % обследованных во время пребывания на холоде переставали дышать носом и переходили на дыхание ртом. В дополнение к респираторным симптомам в 8,1 % случаев больные отмечали изменения на коже лица и рук в виде отечности, появления красных пятен, жжения, зуда, крапивницы после пребывания на улице в холодное время года либо после соприкосновения с холодной водой.

Клинические проявления раздражения дыхательных путей, выявленные у пациентов после ИГХВ, повторяли ощущения, полученные при анамнестическом тестировании (рис. 1). Обращает на себя внимание рост числа больных БА, реагирующих на холодовую провокацию. Реакция выражалась в различном по интенсивности затруднении дыхания, в 23,7 % случаев описываемом как легкое, в 39,4 % — умеренное, в 20 % — тяжелое, в 16,9 % — очень тяжелое. Важно отметить, что у части участников исследования степень бронхиальной обструкции была намного существеннее, чем характеризовали свои ощущения пациенты. Особенностью больных БА являлось и то, что у 4,4 % из них заболевание протекало бессимптомно и выявлялось только на основе изменения функциональных параметров в острой бронхопровокационной пробе.

Реакция на холод со стороны кожи после пробы ИГХВ регистрировалась в меньшем числе случаев, чем описывали больные при анкетировании. Скорее всего, это было связано с поступлением холодного воздуха непосредственно в дыхательные пути

**Таблица 1**  
*Субъективные ощущения при воздействии холодного воздуха (абсолютные значения)*

Симптомы	Здоровые (n = 35)	ХНБ (n = 149)	ХОБЛ (n = 78)	БА (n = 95)
Общая реакция на холод:	9	91	57	47
затруднение дыхания	—	23	25	43
кашель:	—	58	51	14
сухой	—	29	16	—
с мокротой	—	5	22	—
приступообразный	—	24	13	14
одышка	—	11	10	10
чувство дискомфорта при дыхании, боль в грудной клетке	—	10	11	4
заложенность носа	1	27	17	22
слизистые выделения из носа, слезотечение	8	37	10	3
чихание	—	4	—	1
першение, боль и ощущение комка в горле	—	5	3	1
головная боль	—	4	—	1
При переходе в теплое помещение:	—	25	20	29
приступообразный кашель	—	22	15	9
затруднение дыхания	—	3	9	21
боль в грудной клетке, першение в горле	—	1	1	—
Реакция открытых участков тела (покраснение, отеочность, чувство распирания, зуда и жжения)	—	6	14	7

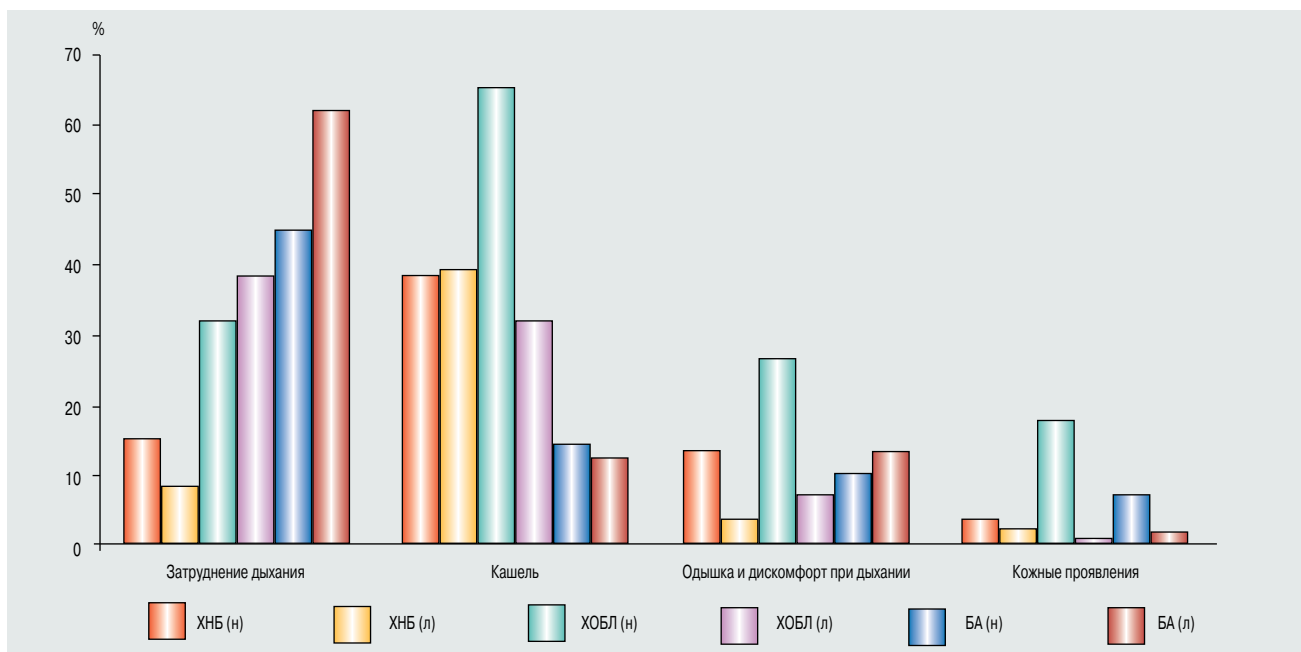


Рис. 1. Субъективная реакция больных на вдыхание холодного воздуха в натуральных (н) условиях и лабораторных (л) при ИГХВ (частота встречаемости симптомов выражена в %)

и отсутствием прямого воздействия на кожу. Однако после 6-минутной аппликации льда ( $1,5 \times 1,5 \times 1,0$  см) на область предплечья в 24,8 % случаев от общего числа обследованных выявлена холодовая аллергия. У большинства реакция характеризовалась зудом, ощущением ломоты, покраснением, незначительной припухлостью, соответствующей размеру кубика льда, выраженной лишь у 5 % больных (диаметр гиперемии и рубца (возвышения) с волдырем в центре превышал размер кубика в 2-2,5 раза). В 8,2 % случаев у больных БА реакция на холодный воздух носила системный характер – сочетание холодовой гиперреактивности дыхательных путей, холодовой аллергии и повышенного уровня общего IgE.

Изучение кондиционирующих способностей аппарата дыхания на протяжении провокации холодным воздухом определило существенные различия в характере теплообмена у больных ХНБ, ХОБЛ и БА, особенности которого проявлялись с первых секунд ингаляции (рис. 2). Нами выявлена у больных ХНБ и ХОБЛ во время ИГХВ отчетливая тенденция к снижению температуры выдыхаемого воздуха ( $T_{\text{выд.}}$ ) по мере формирования обструкции дыхательных путей. Увеличение бронхиальной обструкции приводило к снижению выполняемой нагрузки до 29 % от предусмотренной исследованием. Обращает на себя внимание тенденция к уменьшению градиента температур выдыхаемого воздуха ( $\Delta T_{20}$ ) в начале ИГХВ (с 10-й по 30-ю с) в группах больных по отношению к здоровым. Падение температуры выдыхаемого воздуха в первые 30 с провокации по отношению ко всему температурному градиенту у больных ХНБ составило 60 %, у больных ХОБЛ – 40 %, у больных БА – 48 % (у здоровых людей – 65 %). В конце холодовой бронхопровокации температура выдыхаемого воздуха ( $T_{\text{выд.}}$ ) у больных ХНБ составила в среднем  $27,58 \pm 0,61$  °C, у больных ХОБЛ –  $27,02 \pm 0,31$  °C,

у здоровых –  $28,16 \pm 0,65$  °C. Сочетание термической нагрузки с субмаксимальной вентиляцией позволило обнаружить зависимость температурных значений от длительности ее выполнения на протяжении всего исследования у здоровых лиц ( $r = 0,87 \div 0,90$ ;  $p < 0,001$ ) и больных ХНБ ( $r = 0,73 \div 0,89$ ;  $p < 0,001$ ), тогда как по мере прогрессирования обструкции у больных ХОБЛ ( $r = 0,50 \div 0,45$ ;  $p < 0,05$ ) степень этой связи уменьшалась, исчезая к середине холодовой провокации.

Следует отметить, что ухудшение респираторного теплообмена выявлено только у больных ХБ. У пациентов с БА температурные значения во время ингаляции холодного воздуха ( $28,61 \pm 0,63$  °C) превышали показатели здоровых лиц и достоверно отличались от больных ХОБЛ ( $p < 0,05$ ).

Воспалительный процесс аллергического происхождения в дыхательных путях сопровождается увеличением количества кровеносных сосудов слизис-

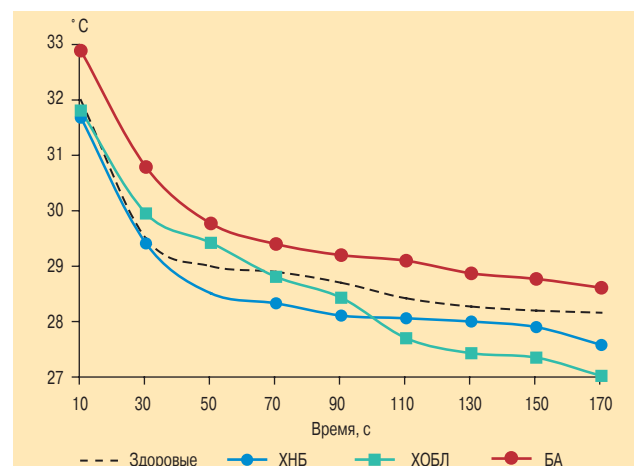


Рис. 2. Динамика температуры выдыхаемого воздуха на протяжении ИГХВ

**Таблица 2**  
**Изменения параметров ПОФВ после ИГХВ у больных ХНБ и ХОБЛ (% от исходных значений)**

Показатель	Здоровые	ХНБ	ХОБЛ
<b>1-я мин восстановления</b>			
$\Delta$ ФЖЕЛ	$-1,85 \pm 0,63^{**}$	$-2,57 \pm 1,03^*$	$-4,00 \pm 1,37^{**}$
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	$-2,97 \pm 1,02^{**}$	$-3,75 \pm 1,22^{**}$	$-4,42 \pm 1,52^{**}$
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	$-5,43 \pm 1,59^{**}$	$-2,50 \pm 2,43$	$-2,69 \pm 3,98$
<b>5-я мин восстановления</b>			
$\Delta$ ФЖЕЛ	$-2,61 \pm 1,35$	$-2,64 \pm 0,83^{**}$	$-3,49 \pm 1,42^*$
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	$-4,23 \pm 1,27^{**}$	$-4,95 \pm 1,23^{***}$	$-5,84 \pm 1,92^{**}$
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	$-4,25 \pm 3,44$	$-4,18 \pm 2,20$	$-4,03 \pm 3,49$
<b>30-я мин восстановления</b>			
$\Delta$ ФЖЕЛ	$-0,53 \pm 0,60$	$-1,63 \pm 0,89$	$-2,01 \pm 1,42$
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	$-0,96 \pm 1,56$	$-3,42 \pm 1,53^*$	$-2,25 \pm 1,96$
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	$3,04 \pm 5,12$	$1,09 \pm 3,23$	$-0,10 \pm 4,74$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ . ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МОС<sub>50</sub> – мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % ФЖЕЛ.

той оболочки респираторного тракта, усилением бронхиального кровотока, повышением проницаемости сосудов, что сопровождается утолщением слизистой и уменьшением просвета дыхательных путей. Очевидно, что совокупность этих факторов может способствовать усилению респираторного теплообмена при БА.

Характеризуя динамику параметров бронхиальной проходимости в группах больных после пробы ИГХВ, следует отметить достоверное снижение основных показателей кривой ПОФВ по сравнению с исходными значениями. Выявленные изменения ОФВ<sub>1</sub> у больных ХНБ (табл. 2) сохранялись вплоть до 30-й мин, тогда как у больных ХОБЛ степень отклонения уменьшалась практически в два раза по сравнению с 5-й минутой. Значимые межгрупповые различия не обнаружены, что связано с разбросом индивидуальных значений как в сторону ухудшения, так и в сторону улучшения параметров бронхиальной проходимости. Максимальное снижение ОФВ<sub>1</sub> вне зависимости от времени наступления реакции в группе больных ХНБ составило  $-5,7 \pm 2,52$  % ( $p < 0,05$ ), у больных ХОБЛ –  $-6,9 \pm 2,85$  % ( $p < 0,05$ ).

Как и следовало ожидать, у больных БА реакция на холодный воздух была более выраженной, чем в остальных группах (табл. 3). У всех пациентов она характеризовалась однонаправленным сдвигом параметров ПОФВ в сторону уменьшения значений. Тяжесть выявленных нарушений равномерно нарас-

тала к 5-й мин восстановительного периода с максимальным снижением ОФВ<sub>1</sub> в среднем по группе до  $-19,7 \pm 1,37$  %.

Обращает на себя внимание реакция дыхательных путей на введение бронхолитического препарата после пробы ИГХВ больным с холодным бронхоспазмом. Практически у всех пациентов в той или иной степени отмечалось улучшение параметров бронхиальной проходимости после ингаляции  $\beta$ -адреномиметика (фенотерола), вместе с тем не у всех больных показатели вентилиционной функции легких полностью возвращались к исходному уровню. Только у 8,1 % пациентов после ингаляции фенотерола ОФВ<sub>1</sub> был идентичен зарегистрированному перед провокацией, у 58,1 % больных отмечался прирост ОФВ<sub>1</sub> в среднем на  $0,25 \pm 0,04$  л ( $p < 0,05$ ) по сравнению с первоначальным значением, тогда как у 33,8 % обследованных динамика была отрицательной. У этих пациентов  $\beta$ -адреномиметик полностью не снимал острую бронхоспастическую реакцию после холодовой провокации. Разница между показателями ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции бронхолитика и перед пробой ИГХВ составила в среднем  $0,30 \pm 0,05$  л ( $p < 0,05$ ), что в обоих случаях превышало пределы повторяемости.

При индивидуальной оценке полученных данных измененная реактивность дыхательных путей на воздействие холодным воздухом встречалась значительно чаще, чем свидетельствуют литературные источники [5, 6]. Распространенность холодовой гиперреактивности дыхательных путей среди больных БА составила 87,4 % случаев и 57,3 % – среди пациентов с ХБ (рис. 3). По результатам исследования ухудшение бронхиальной проходимости диагностировано у 87,4 % больных БА, 23,5 % – ХНБ и 44,9 % – ХОБЛ. Существенно, что, в отличие от других популяционных исследований [7], в группе больных БА регистрировалось только ухудшение параметров бронхиальной проходимости, тогда как при хроническом бронхите в 26,4 % случаев отмечалась парадоксальная реакция с достоверным приростом показателей после ИГХВ, которая расценивалась нами как один из вариантов гиперреактивности дыхательных путей.

Изучив реакцию респираторного тракта на холодовую провокацию, мы пришли к выводу о специфичности данного механизма, реализующегося различными путями. Особая роль термочувствительных рецепторов, обнаруженных в носовой полости В.Д.Глебовским, А.В.Баевым [8], и холодовых

**Таблица 3**  
**Изменения параметров ПОФВ после ИГХВ у больных БА (% от исходных значений)**

Показатель	1-я мин	5-я мин	$p_1$	$p_2$
$\Delta$ ФЖЕЛ	$-7,32 \pm 0,91^{**}$	$-8,18 \pm 1,17^*$	$< 0,001 / < 0,001$	$< 0,05 / < 0,05$
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	$-14,13 \pm 1,43^{**}$	$-15,52 \pm 1,96^{**}$	$< 0,001 / < 0,001$	$< 0,001 / < 0,001$
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	$-22,77 \pm 2,32^{**}$	$-26,26 \pm 3,17^{**}$	$< 0,001 / < 0,001$	$< 0,001 / < 0,001$

Примечание: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ;  $p_1$  – достоверность различий с больными ХНБ (в числителе – через 1 мин, в знаменателе – через 5 мин);  $p_2$  – с больными ХОБЛ (в числителе – через 1 мин, в знаменателе – через 5 мин).

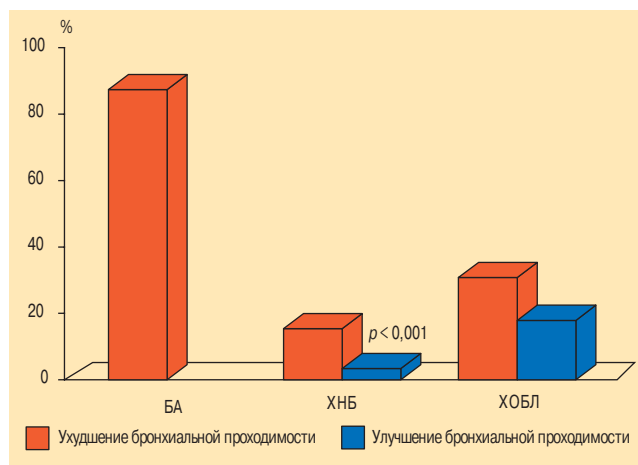


Рис. 3. Реакция дыхательных путей на холодовую бронхопровокацию, выявленная на основании изменения  $\Delta\text{ФВ}_1$  (% от числа больных в группах)

Примечание:  $p$  – достоверность различий между больными ХНБ и ХОБЛ.

рецепторов в гортани [9, 10] подтверждает рефлекторный характер этого феномена.

Учитывая поверхностное расположение холодых рецепторов и их связь с внутренней ветвью верхнегортанного нерва, воздействие холодного воздуха, приводя к снижению температуры в просвете дыхательных путей вследствие нарушения кондиционирующей способности, может сопровождаться раздражением этих рецепторов и приводить к бронхоконстрикции. Нами была выявлена зависимость степени реакции дыхательных путей на холодовую провокацию у больных ХНБ от величины падения температуры выдыхаемого воздуха в начале ИГХВ ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ), что подтверждает роль нарушений респираторного теплообмена в ее формировании. Кроме того, построенное нами дискриминантное уравнение показало, что у пациентов с ХБ выраженность изменений после холодовой бронхопровокации тесно связана с исходным уровнем проходимости дистальных бронхов ( $\text{МОС}_{50}$ ) и градиентом температур выдыхаемого воздуха ( $\Delta T^{\circ}_{\text{выд}}$ ) в начале и конце ингаляции:

$$d = 56,07 \times \text{МОС}_{50} - 28,31 \times \Delta T^{\circ}_{\text{выд}}$$

Данное уравнение (при  $d < -16,12$ ) позволило нам определить диагностический критерий, используя который, можно утверждать, что в основе возникновения холодовой гиперреактивности дыхательных путей лежат нарушения респираторного теплообмена.

Ранее *E.R.McFadden et al.* [11] показали, что тяжесть состояния зависит не только от степени охлаждения, но также от быстроты и величины обратного согревания. Наблюдая больных БА, они предположили, что охлаждение респираторного тракта может вызвать первоначальную констрикцию бронхиальных сосудов, а в дальнейшем – реактивную гиперемии и отек при согревании во время восстановления, изменяя тем самым проходимость дыхательных путей. Представляют большой интерес исследования *C.Kotaru et al.* [12], обнаруживших, что во время холодовой провокации у больных БА повышается кон-

центрация NO в выдыхаемом воздухе, что способствует усилению бронхиального кровотока. Предполагается, что NO может высвобождаться одновременно из эпителия слизистой бронхов и эндотелия сосудов, участвуя в регулировании дыхательного теплообмена. Получены данные, что бронхиальный кровоток увеличивается пропорционально охлаждению и при этом усиливается продукция NO [13, 14]. Большое значение здесь отводится ферменту индуцибельной NO-синтазе.

В проведенном нами исследовании у больных БА происходило существенное падение показателей сразу после прекращения гипервентиляции, нараставшее к 5-й мин восстановительного периода, однако против реактивной гиперемии и отека как основы обструкции дыхательных путей у больных БА свидетельствует высокая скорость восстановления проходимости бронхов в ответ на ингаляцию адrenomimetika после пробы ИГХВ. Результаты исследования показали, что у 58,1 % больных БА с холодовым бронхоспазмом отмечался достоверный прирост параметров кривой ПОФВ после ингаляции фенотерола, что указывает на спазм гладкой мускулатуры как одну из основных причин сужения дыхательных путей.

Кроме того, у 69 % больных БА с холодной гиперреактивностью дыхательных путей повышался исходный уровень IgE в крови ( $290,53 \pm 50,60$  МЕ/мл;  $p < 0,01$ ) и достоверно снижался уровень IFN- $\gamma$  ( $23,31 \pm 9,31$  пкг/мл;  $p < 0,05$ ) после пробы ИГХВ, что указывает на преобладание аллергического воспаления, связанного с IgE-зависимыми механизмами и их участие в формировании бронхоконстрикторной реакции к холодному воздуху.

С учетом различий механизмов холодной гиперреактивности дыхательных путей у больных ХБ и БА нами разработана математическая модель в виде дискриминантного уравнения, которая является одним из простых способов улучшить качество дифференциальной диагностики этих заболеваний:

$$d = 3,483 \times \Delta\text{ФВ}_1,$$

где  $d$  – дискриминантная функция,  $\Delta\text{ФВ}_1$  – максимальное падение  $\text{ФВ}_1$ , полученное после ИГХВ вне зависимости от времени появления реакции.

При  $d < -55,36$  с высокой степенью достоверности можно утверждать о наличии БА, при  $d$  больше граничного значения – ХОБЛ.

## Заключение

Таким образом, формирование холодной гиперреактивности дыхательных путей, проявляющейся совокупностью клинических симптомов при вдыхании холодного воздуха, у больных ХБ связано с ухудшением кондиционирующей способности легких. У больных БА нарушение респираторного теплообмена не является ведущей причиной холодового бронхоспазма, который ассоциируется с высокой чувствительностью рецепторов дыхательных путей и IgE-зависимыми механизмами. Предложенная нами



совокупность диагностических критериев позволяет определить доминирующий механизм холодовой гиперреактивности дыхательных путей, а также помочь клиницистам в диагностике и тактике медикаментозной терапии.

## Литература

1. Boulet L.-P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 371–378.
2. Postma D.S., Kerstjens H.A.M. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5): S187–S192.
3. Joos G.F., O'Connor B., Anderson S.D. et al. Indirect airway challenges. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 1050–1068.
4. McLane M.L., Nelson J.A., Lenner K.A. et al. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88 (3): 1043–1050.
5. Горбенко П.П., Зильбер Н.А., Игнатьева М.Н. Провокационная проба с гипервентиляцией холодным воздухом у больных неспецифическими заболеваниями легких. *Пульмонология* 1991; 4: 30–34.
6. Синицина Т.М., Щемелинина Т.И., Дидур М.Д. и др. Результаты динамического наблюдения за гиперреактивностью бронхов у лиц групп риска и больных бронхиальной астмой, некоторые способы ее коррекции. *Тер. арх.* 1991; 8: 21–25.
7. Мартин Г.Л. Чувствительность и реактивность бронхов у больных хроническим бронхитом, предастмой и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: 1987.
8. Глебовский В.Д., Баев А.В. Раздражение тригеминальных рецепторов слизистой оболочки полости носа дыхательными потоками воздуха. *Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова* 1984; 70 (11): 1534–1541.
9. Nonaka S., Katada A., Yokoyama Y. et al. The functional role of the nose to respiration. *Am. J. Rhinol.* 1994; 8 (5): 337–338.
10. Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Sant'Ambrogio F.B. Characteristics of laryngeal cold receptors. *Respir. Physiol.* 1988; 71 (3): 287–297.
11. McFadden E.R., Lenner K.A.M., Strohl K.P. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis. *J. Clin. Invest.* 1986; 78 (1): 18–25.
12. Kotaru C., Coreno A., Skowronski M. et al. Exhaled nitric oxide and thermally induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (2): 383–388.
13. Chirpaz-Oddou M.F., Favre-Juvin A., Flore P. et al. Nitric oxide response in exhaled air during an incremental exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol.* 1997; 82: 1311–1318.
14. Kim H.H., LeMerre C., Demirozu C.M. et al. Effect of hyperventilation on airway mucosal blood flow in normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1563–1566.

Поступила 21.05.07  
© Приходько А.Г., Колосов А.В., 2008  
**УДК 616.2-056.3-07**