

Т.В.Гавриш, И.В.Гавриш

Провокационные бронхомоторные тесты в функциональной оценке состояния респираторной системы квалифицированных спортсменов

МУЗ "Врачебно-физкультурный диспансер", г. Челябинск

T.V.Gavrish, I.V.Gavrish

Challenge bronchomotor tests in functional assessment of respiratory system in sportsmen

Разработка диагностических критериев оценки функционального состояния респираторной системы спортсменов является приоритетным направлением спортивной медицины, пульмонологии и физиологии. Особенностью современного этапа развития спорта высоких достижений стало стремительное распространение астмы физического усилия среди спортсменов [1–6]. В основе клинических проявлений бронхиальной астмы (БА) лежит обратимая обструкция и гиперреактивность бронхов. Урбанизация, накопление токсических веществ на производстве и в быту, денатурация окружающей среды, возросшая антигенная нагрузка и генетические aberrации, негативные социально-экономические тенденции стали причиной ухудшения здоровья значительной части населения планеты [2, 3, 6–14]. В мире БА страдают более 100 млн человек, она диагностирована у 5–7 % взрослых и 10–25 % детей [15–17]. Распространенность астмы физического усилия в популяции составляет 12–15 %, среди неквалифицированных спортсменов – 3–11 % [18–20], максимально достигая 12–50 % в группе квалифицированного состава [1, 13, 14, 21–27]. Распространенность БА среди спортсменов выше, чем в популяции [2, 20, 28], и зависит от вида спорта [27, 29], суммарно достигая 24 % против 4,3 % в контроле [30]. Важность этой проблемы подчеркнута на 1-м Международном форуме "Спорт и наука", прошедшем 25–27 апреля 2003 г. в Монако.

Спортсмены в целом обладают высоким уровнем здоровья, позволяющим выдерживать значительные физические нагрузки. В то же время для них характерны специфические состояния – острое и хроническое утомление, перетренированность, обусловленные избыточными физическими нагрузками. В этой связи механизмы адаптации респираторной системы, эпидемиология и механизмы обструктивных нарушений вентиляции легких у спортсменов могут быть своеобразными. Физическая нагрузка в пределах 88 % от максимального объема поглощенного кислорода (VO_{2max}) 67–82 мл/кг/мин и вентиляции 122–180 л/мин (в среднем 147 л/мин) у здоровых мужчин сопровождается увеличением остаточного дыхательного объема и форсированной жизненной

емкости легких (ФЖЕЛ) без патологических сдвигов на ЭКГ [23]. Регистрируется значительное увеличение объемов легочной вентиляции у 17–24-летних спортсменов с достоверной корреляционной связью ($r = 0,98$) минутного объема вентиляции и частоты дыхательных движений вне зависимости от пола или специализации – гимнастика, тхэквондо, теннис, триатлон, пятиборье, спринт [31, 32]. У пловцов органы дыхания развиты лучше, чем у спортсменов игровых видов [33].

В то же время экстремальные нагрузки лимитируют физическую активность за счет развития бронхиальной обструкции [5, 14, 34], клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов [35] и ремоделинга респираторного тракта [36, 37]. Увеличение емкости сосудистого капиллярного русла и вязкости крови, кровенаполнения легких в условиях механического стресса при максимальных нагрузках у квалифицированных спортсменов способно привести к компрессии сосудов малого круга кровообращения и развитию острого респираторного дистресс-синдрома – некардиогенного отека легких [36–38]. Механизм бронхиальной обструкции у спортсменов может быть обусловлен сосудистым компонентом – вазоконстрикцией и микроваскулярным отеком слизистой оболочки [39–41]. Медико-спортивный динамический контроль членов канадской сборной в период проведения супермарафона на 100 км показал, что динамика 30-секундного теста максимальной легочной вентиляции, числа сердечных сокращений, интервала R-R и артериального давления свидетельствует о корреляции этих показателей с уровнем спортивной результативности [42] и специализации [35]. При изучении механики дыхания выявлена проблема несоответствия объемов легочной вентиляции кислородному запросу [34, 43], сохраняющаяся до 3 недель после окончания тренировок [44]. P.Kippelen *et al.* в условиях тахипноэ при достижении максимального числа дыхательных движений 50 и 55 в минуту у 13 спортсменов в период тренировки на выносливость обнаружили, что ФЖЕЛ достоверно снижается до $3,13 \pm 0,09$ л и $2,98 \pm 0,1$ л соответственно ($p < 0,05$). В результате интенсивных нагрузок в течение 25 мин у 15-18-лет-

них атлетов увеличивался объем ЖЕЛ, в течение 45 мин — достоверно снижались показатели объема форсированного выдоха за 0,5 с и мгновенной объемной скорости после выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅) [45].

K. Ucock et al. при комплексном обследовании здоровых бегунов на длинные дистанции без аллергических заболеваний или отягощенной наследственности обнаружили у 7 из 20 (35 %) человек исходное снижение скоростных показателей объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), МОС_{25–75}, выявляющих скрытый бронхоспазм. Существует дилемма резистентности сосудов и неравномерности капиллярной сети, с одной стороны, и с другой — эффективности газообмена и механики дыхания [40, 46–48], лимитируемых разрывом альвеол и окклюзией капилляров в условиях механического и оксидативного стресса [37, 43, 49, 50].

Индукцированная физической нагрузкой бронхиальная обструкция является причиной оксидативного стресса у спортсменов [41, 51]. Интенсивная физическая нагрузка в объеме 75–90 % от VO_{2max} лимитирует легочную вентиляцию — не более $140,9 \pm 13,4$ л/мин против должных $154,7 \pm 11,9$ л/мин, увеличивая остаточный дыхательный объем [52], вязкость крови, температуру тела [45, 53] и метаболическую активность [34, 54], индуцирует гипоксию и гипоксемию [43, 44, 51, 55–57], коррелирует с уровнем гистамина в сыворотке крови [58]. Тонус легочных капилляров регулируется симпатической нейровегетативной системой, активация которой ведет к редукции сосудистого русла [18, 36, 38, 59] за счет вазоконстрикции [40].

В результате физического напряжения повышается концентрация лактата [54], общего холестерина, триглицеридов и фосфолипидов в сыворотке крови баскетболистов, бегунов на длинные дистанции и пловцов [60]. "Западный тип" диеты способствует развитию индуцированной физической нагрузкой БА за счет модификации метаболизма жирных кислот омега-3 и омега-6, арахидоновой кислоты — структурного фосфолипида клеточных мембран и преобладания провоспалительных метаболитов — лейкотриенов и протаноидов у спортсменов [3, 61]. Удлиняется время мукоцилиарного клиренса, изученного на примере эвакуации распыленного в верхних и нижних дыхательных путях порошкообразного сахара, и, как следствие, повышается вязкость бронхиального и назального секрета у спортсменов в возрасте 18–37 лет [62; 63]. У 27 % квалифицированных американских спортсменов при проведении риноманометрии обнаружено повышение назальной резистентности, вынуждающей атлетов дышать через рот [64–66].

Влияние субмаксимальной физической нагрузки в объеме 92 % от VO_{2max} сопряжено с увеличением пула циркулирующих лейкоцитов до $5,3 \pm 1,6 \times 10^9$ /л и отрицательной корреляцией $r = -0,61$ с количеством эритроцитов, проходящих через легочную сосудистую сеть у спортсменов [67]. Процесс адаптации сопряжен с превалированием нейтрофилов до 60 %, макрофагов — до 40 % от численности клеток в инду-

цированной мокроте у здоровых спортсменов в покое. После физической нагрузки объем легочной вентиляции коррелирует ($r = 0,82$; $p < 0,05$) с увеличением количества всех клеток и макрофагов в индуцированной мокроте [35, 62, 68]. Манифестации БА у спортсменов способствует дисбаланс иммунной системы [6, 69], наблюдаемый в период 3–72 ч после физической нагрузки [70] и считающийся проявлением долговременной адаптации [1]. После 8-недельного цикла интенсивной тренировки выявляется достоверная депрессия туберкулинового теста, уровня иммуноглобулинов G и M (IgG и IgM) в сыворотке крови без динамики численности CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- и CD56⁺-клеток у 20 спортсменов в возрасте до 23 лет [71].

Интенсивная физическая нагрузка повышает уровень гистамина в сыворотке крови [14, 40, 58, 69, 72]. Метаболиты активированных эозинофилов посредством раздражения афферентных нервов и выделения нейrogenных вазоактивного интестинального пептида, вещества P и пептида, связанного с геном кальцитонина, усиливают воспаление и гиперреактивность бронхов. Однако у здоровых бегунов повышенный уровень гистамина не влияет на бронхиальную проходимость [73], но достоверно коррелирует с уровнем гипоксемии [58, 72]. Сниженная способность гемоглобина к поглощению кислорода во время интенсивных и продолжительных физических нагрузок также способствует развитию гипоксемии у спортсменов [55, 74].

Изучаются неоднозначные физиологические эффекты оксида азота (NO) — биологического маркера оксидативного стресса, способного вызвать вазодилатацию, передачу нервного импульса, замедление адгезии тромбоцитов и нейтрофилов [6, 75] у спортсменов [25, 59, 62, 75, 76]. Исследования *A. William Sheel et al.* демонстрируют воспалительный эффект NO в усилении гипоксемии в условиях интенсивных физических нагрузок [74, 78].

Актуален вопрос о роли нейтрофилов в развитии иммунного [79] IgE-зависимого воспаления [80] и гиперреактивности бронхов у спортсменов [35, 55, 75, 81]. Активированные нейтрофилы секретируют эластазу, гистамин-рилизинг фактор, эйкозаноиды арахидоновой кислоты, агрессивные формы кислорода, лизосомальные ферменты, избыточные количества которых повреждают окружающие ткани, являются триггерами воспаления, бронхиальной обструкции и гиперреактивности у спортсменов [68, 69, 75]. Провоспалительные лейкотриены, хемокины GM-CSF, IL-5, IL-8, TNF- α , C5a, LTC₄ способствуют активному накоплению нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, макрофагов, тромбоцитов в слизистой оболочке бронхов [1, 6, 82] и индуцированной мокроте у спортсменов [1, 3, 6, 7, 14, 27, 35, 40, 68, 81], активации системы комплемента по классическому (инициируется C1q-субкомпонентом при взаимодействии с Fc-фрагментом конформационно измененных при контакте с АГ IgG и IgM) или альтернативному (сразу с C3 компонента) пути [62, 83].

M.R. Bonsignore et al., изучавшие динамику секреции нейтрофильной эластазы, основного эозинофильного протеина, и L-селектина после ингаляции NO в концентрациях 8, 21 и 19 ppb до, во время и после 5 км заплыва, выявили у пловцов менее выраженные воспалительные изменения в слизистой бронхов, чем у бегунов после 5 км марафона.

Продолжительные физические нагрузки вызывают ремоделинг респираторного тракта, способствующий развитию бронхиальной обструкции и астмы физического усилия у спортсменов [1, 69, 83]. Ремоделинг обусловлен гипертрофией дыхательной мускулатуры, субэпителиальным фиброзом, снижением эластичности стенки бронхов, потерей интеграции между дыхательными путями и паренхимой и связан с экспрессией специфических молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток посткапиллярных венул, факторами роста TNF2 и фибробластов, осаждением коллагена [36, 37, 39, 69, 72, 84].

В британской олимпийской сборной в 2000 г. и 2004 г. выявлено соответственно 21,2 и 20,7 % спортсменов с БА, применяющих с лечебной целью ингаляции селективных агонистов β_2 -адренорецепторов [85]. А в 2006 г. при обследовании 14 спортсменов британской сборной в возрасте $22,6 \pm 5,7$ года (рост — $177,2 \pm 7,0$ см, вес — $68,9 \pm 16,9$ кг) уже у 10 человек (55,5 %) результаты гипервентиляционного теста были положительными [21] и коррелировали с продолжительностью тренировок [22, 86]. В Питсбургской высшей школе при скрининг-обследовании с применением пикфлоуметрии и специального вопросника БА диагностирована у 49 из 801 студента-атлета (11,8 %) [87]. Объективные и субъективные трудности клинической диагностики обусловлены нередким асимптоматичным или латентным течением бронхиальной обструкции и гиперреактивности [3, 88–92] у спортсменов [25, 93, 94]. Асимптоматичность может стать причиной неожиданной клинической манифестации заболевания при выполнении интенсивных физических [3, 6, 93, 95, 96] нагрузок у горнолыжников [9] или хоккеистов [25].

Большинство исследователей полагают, что интенсивная физическая нагрузка способствует развитию бронхоспазма [1–3, 5, 6, 22, 96, 97]. В то же время считается, что при физической нагрузке не более 10 ч в неделю БА выявляется не чаще, чем в 5,3–11 % случаев, что сравнимо с заболеваемостью в популяции. При этом холодный воздух или период полиляции не ухудшают физиологические параметры здоровых бегунов [73]. *A.F. Durand et al.* считают, что своеобразие заболевания у спортсменов — в отсутствии взаимосвязи atopического статуса с положительными или отрицательными бронхомоторными тестами.

Существует проблема разработки чувствительных тестов, позволяющих осуществлять раннюю диагностику функционального состояния респираторной системы и БА у спортсменов. В настоящее время практикуется оценка ФВД в бронхомоторных тестах, направленных на выявление бронхокон-

стрикции или бронходилатации. Тесты, вызывающие бронхоконстрикцию, являются провокационными; они проводятся с дозированной физической нагрузкой, гипервентиляцией дыхательных путей холодным, влажным или сухим воздухом, ингаляциями раствора гистамина (провокационная доза, вызывающая падение ОФВ₁ на 20 % — PD₂₀), ацетилхолина, метахолина, гипертонического солевого раствора, поскольку выявляют гиперреактивность бронхов. Бронходилатационный тест с селективным агонистом β_2 -адренорецепторов чувствителен, специфичен, безопасен и, следовательно, физиологичен.

L.A. Wilkerson рекомендует выявлять повышенную бронхиальную резистентность у спортсменов по отрицательной динамике — снижению ОФВ₁ или пиковой скорости выдоха на ≤ 15 % после выполнения физической нагрузки. Этот метод позволяет выявить бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой, у 7 (35 %) из 20 бегунов на длинные дистанции и может считаться стандартным [5, 24, 25, 98]. Демонстрируется информативность показателя ОФВ₁ у 30 школьников в выявлении бронхоспазма и голосовой дисфункции, индуцированных физической нагрузкой. После 6 мин свободного бега на 2, 5, 10, 15 и 30-й мин результаты теста были положительными у 89 % больных БА и 12 (40 %) здоровых школьников [99].

F. Durand et al. выявили снижение ОФВ₁ на ≤ 10 % у 73 % горнолыжников без диагноза БА или аллергии. Обсуждается диагностическая значимость ПОС и ОФВ₁, снижение которых на ≤ 15 % после физической нагрузки отмечено у 17 и 9 футболистов из 48 (31 % и 19 % соответственно) [100].

M.R. Bonsignore et al. изучили динамику концентрации NO в выдыхаемом воздухе, численности нейтрофилов, экспрессирующих L-селектин и CD11b/CD18-маркеры, в индуцированной гипертоническим 3%-ным раствором NaCl мокроте, скорости назоцилиарного клиренса у здоровых 9 марафонцев в возрасте 40 ± 10 лет с индексом массы тела $22,8 \pm 1,8$ кг/м², спортивным стажем 14 ± 10 лет и объемом нагрузки 77 ± 15 км в неделю. Через 6–9 недель после марафона концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно увеличилась с 12 ± 4 до 27 ± 9 ppb ($p < 0,0005$), численность нейтрофилов — до $91,2 \pm 3,6$ % от количества всех клеток против исходных $78,7 \pm 9,1$ %, а экспрессирующих L-селектин и CD11b/CD18-маркеров — достоверно снизилась. Замедляется скорость назоцилиарного транспорта [62]. Предполагается влияние длительных физических нагрузок на развитие воспаления слизистой оболочки дыхательного тракта у спортсменов [4, 12, 35, 86, 101].

В исследовании *E.T. Mannix et al.* у 212 спортсменов в возрасте 32 ± 10 лет (из них 146 мужчин) со спортивным стажем от 1 года до 10 лет использована воздушная смесь, содержащая 21 % O₂, 5 % CO₂ и 74 % N₂, при достижении частоты дыхания 60 % от максимального вентиляционного объема в течение 5 мин. Скоростные показатели вентиляции легких

измерены через 1, 5, 10 или 15 мин после окончания провокационного теста. У 49 % обследованных обнаружено снижение $ОФВ_1$ на 10–25 %, $МОС_{25-75}$ — у 68 % и ПОС — у 66 % обследованных спортсменов. Снижение всех изученных показателей выявлено у 41 человека (19 %). Делается вывод о влиянии длительных занятий спортом на развитие БА [12].

При медико-спортивном контроле олимпийской сборной США при проведении теста с гипервентиляцией 85 % от максимального объема вентиляции у 78 (32,2 %) спортсменов зимних видов (25 мужчин, 53 женщины) обнаружено снижение $ОФВ_1$ [5]. В результате провокации бронхиальной обструкции у 79 (23 %) из 343 атлетов высшей школы в Индианаполисе (штат Индиана, США) в 2004 г. происходило достоверное снижение $ОФВ_1$, $МОС_{25-75}$ или пикфлоуметрии на 10, 20 и 25 % через 1, 5, 10–15 мин после окончания гипервентиляции у 38 % обследованных [22].

K.W.Rundel и *D.M.Jenkinson* считают, что снижение ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ на ≤ 10 % после провокационного теста ингаляции сухим воздухом позволяет достоверно диагностировать гиперреактивность бронхов у квалифицированных спортсменов. У 100 спортсменов в возрасте 18–55 лет *J.-B.Langdeau et al.* изучили влияние сухого, сырого, холодного, смеси холодного с сырым или сухим воздухом на результаты провокационного метахолинового и аллергологического кожного *prick*-теста в 4 подгруппах по 25 человек. Оказалось, что ингаляции метахолина в стандартной концентрации PD_{20} 16,9 мкмоль/л вызывают развитие бронхоспазма достоверно чаще — у 76 % испытуемых в подгруппе, где проводились ингаляции сырого воздуха, против 52 и 32 % человек соответственно, получавших ингаляции холодного воздуха и смеси [94, 102].

S.Verges et al. считают, что в отношении информативности тест с метахолином не уступает тесту с физической нагрузкой. Положительный результат тестов у 38 % испытуемых спортсменов ассоциируется с бронхиальной эозинофилией — ростом числа эозинофилов (до $8,5 \pm 4,1$ %) и высокой концентрацией NO (19 ± 10 ppb) в выдыхаемом воздухе [103]. Повышение уровня нейтрофилов с $26,5 \pm 1,6$ % до $45 \pm 0,5$ % в бронхиальном секрете после провокационного теста с метахолином в концентрации PD_{20} 16 мкмоль/л свидетельствует о неспецифическом характере гиперреактивности и воспалительной реакции слизистой оболочки дыхательных путей у лыжников [81].

E.-M.Karjalainen et al. изучили клеточный состав бронхоальвеолярного лаважа и биопсии слизистой оболочки в динамике после метахолинового теста в кумулятивной дозе 1,800 мкг (PD_{20} — 1,800 мкг при $ОФВ_1 \leq 10$ %) у 40 некурящих квалифицированных лыжников в возрасте 16–20 лет. Выявив достоверное повышение численности нейтрофилов и лимфоцитов, авторы полагают, что низкая температура окружающей среды, интенсивные нагрузки являются повреждающими факторами [101, 104]. Ингаляции метахолина в концентрации PD_{20} 1,69 мкмоль/л счи-

таются эксклюзивными для диагностики бронхиальной обструкции у спортсменов [59, 105]. Наиболее информативными признаны показатели $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, ФЖЕЛ [86].

Однако *J.W.Dickinson et al.* замечают, что снижение $ОФВ_1$ на ≤ 10 % после провокационных тестов с ингаляцией метахолина или физической нагрузкой не может считаться "золотым стандартом" диагностики бронхиальной обструкции у спортсменов [64], поскольку не исключены ложноположительные — у 17 здоровых атлетов — и ложноотрицательные результаты диагностических тестов у 21 % больных БА спортсменов [85].

K.W.Rundell et al. обнаружили функциональные признаки бронхиальной обструкции у 91 % из 23 (14 мужчин, 9 женщин) обследованных спортсменов с признаками бронхиальной обструкции, индуцированной физической нагрузкой. В то же время отсутствие этих признаков у 48 % здоровых спортсменов в контрольной группе ($n = 23$) сопровождалось приступообразным кашлем [59]. Два и более клинических симптома астмы физического усилия — приступ удушья, надсадного кашля, дыхательный дискомфорт имели 39 % элитных спортсменов с положительным и 41 % с отрицательным тестом с физической нагрузкой. На этом основании информативность функциональных методов диагностики БА у спортсменов ставится под сомнение [4, 106].

Таким образом, интенсивные пролонгированные физические нагрузки, характеризующие спорт высоких и высших достижений, резко актуализировали проблему стремительного распространения и ранней диагностики БА и ее разновидности — астмы физического усилия среди квалифицированных или элитных спортсменов. Асимптоматичное течение и, как следствие, внезапная манифестация заболевания на предсоревновательном и соревновательном этапах подчас перечеркивают многие годы упорного труда спортсмена и тренера.

Патогенез БА у спортсменов сложен и изучен недостаточно, хотя изменения кардиореспираторной системы, биохимических и иммунологических параметров при физических нагрузках изучены довольно подробно. Традиционно выделяются респираторные и нереспираторные функции легких, придающие заболеванию специфические особенности клинико-функционального статуса. Этим, по-видимому, обусловлены основные диагностические трудности выбора метода диагностики и его чувствительности.

Как известно, развитие БА обусловлено суммарным действием каузальных и предрасполагающих факторов. К первым относится генетическая детерминированность заболевания, преимущественно Th2-тип иммунного ответа и повышенный синтез реактивных антител класса IgE, нарушения рецепторно-лигандного взаимодействия и мембранно-рецепторного аппарата клеток респираторной системы и т. д. Детально изучены и предрасполагающие факторы БА — аэрополлютанты, респираторные вирусы и т. д., повышающие риск развития аллергического воспаления в слизистой оболочке респираторного тракта.

Как показали результаты многочисленных исследований, представленных в данном обзоре, у спортсменов эти общепризнанные факторы могут не доминировать. У элитных спортсменов можно выделить 3-ю группу факторов – интенсивную физическую нагрузку за порогом индивидуальных физиологических возможностей человека, существенно изменяющую гомеостаз организма. Вероятно, это анаэробные нагрузки. В этой связи ранняя диагностика индуцированной физической нагрузкой гиперреактивности и обструкции бронхов у спортсменов требует дальнейшего изучения. Описанные здесь функциональные бронхомоторные методы диагностики наиболее информативны и чувствительны при уже сложившейся клинической картине БА.

Литература

1. *Bonsignore M.R., Morici G., Riccobono L. et al.* Airway cells after swimming outdoors or in the sea in nonasthmatic athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (7): 1146–1152.
2. *Langdeau J.B., Boulet L.P.* Prevalence and mechanisms of development of asthma and airway hyperresponsiveness in athletes. *Sports Med.* 2001; 31 (8): 601–616.
3. *Lowe G.-L., Burr M.* Undiagnosed and untreated wheezing in a cohort of adolescents with a family history of allergic disease. *Br. J. Gen. Pract.* 2001; 51 (469): 664–665.
4. *Pohjantahti H., Laitinen J., Parkkari J.* Exercise-induced bronchospasm among healthy elite cross country skiers and non-athletic students. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2005, 15 (5): 324–328.
5. *Spiering B.A.* An evaluation of standardizing target ventilation for eucapnic voluntary hyperventilation using FEV₁. *J. Asthma.* 2004; 41 (7): 745–749.
6. *Urhausen A. et al.* Ergometric and psychological findings during overtraining: a long-term follow-up study in endurance athletes. *Int. J. Sports Med.* 1998; 19 (2): 114–120.
7. О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию спортивной медицины и лечебной физкультуры: Приказ Министра здравоохранения Российской Федерации № 337 от 20.08.2001 г. М.; 2001.
8. Спортивная медицина: Справочник для врача и тренера: Пер. с англ. М.: Тера-спорт; 1999.
9. *Durand F., Kippelen P., Ceugniet F. et al.* Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers. *Int. J. Sports Med.* 2005; 26 (3): 233–237.
10. *Holzer K., Anderson S.D., Douglass J.* Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (3): 374–380.
11. *Kippelen P., Caillaud C., Coste O. et al.* Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in amateur endurance-trained Athletes. *Int. J. Sports Med.* 2004; 25 (2): 130–132.
12. *Langdeau J.B., Boulet Langdeau L.P.* Is asthma over- or under-diagnosed in athletes? *Respir. Med.* 2003; 97 (2): 109–114.
13. *Mannix E.T., Roberts M., Fagin D.P. et al.* The prevalence of airways hyperresponsiveness in members of an exercise training facility. *J. Asthma* 2003; 40 (4): 349–355.
14. *Parsons J.P., Mastronarde J.G.* Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005; 128 (6): 3966–3974.
15. *Бережная Н.М., Котова С.А.* Различные уровни нарушения регуляции при бронхиальной астме. *Астма* 2001; 2 (1): 103–105.
16. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
17. *Смирнов И.А., Смолянинов И.В.* Бронхиальная астма в Центральной и Восточной Европе: представления больных и реальная клиническая практика (результаты исследования AIR CEE). *Аллергология* 2001; 4: 3–9.
18. *Корнеева И.Т.* Сердечная деятельность и вегетативный статус у юных спортсменов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
19. *Weidner T.G.* Effect of a rhinovirus-caused upper respiratory illness on pulmonary function test and exercise responses. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997; 29 (5): 604–609.
20. *Wilkerson L.A.* Exercise-induced asthma. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 1998; 98 (4): 211–215.
21. *Dickinson J.W. et al.* Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br. J. Sports. Med.* 2006; 40 (2): 179–182.
22. *Koch A., Ivers M., Gehrt A. et al.* Cerebral autoregulation is temporarily disturbed in the early recovery phase after dynamic resistance exercise. *Clin. Auton. Res.* 2005; 15 (2): 83–91.
23. *Стручков П.В.* Контроль эффективности восстановительного лечения больных бронхиальной астмой с использованием методов функциональной диагностики. *Пульмонология* 2005; 5: 69–73.
24. *Черешнев В.А.* Иммунология локального и системного воспаления. В кн.: Сб. науч. трудов 5-го Конгресса "Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии". М.: ВИНТИ; 2002. 59–62.
25. *Чоговадзе А.В., Поляев Б.А.* Лечебная физкультура и спортивная медицина как составная часть профилактики, лечения и реабилитации в системе охраны здоровья населения. *Физиотер., бальнеол. и реабил.* 2002; 1: 7–10.
26. *Чучалин А.Г.* Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких. *Пульмонология* 2005; 4: 9–18.
27. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. М.: Издательский дом "Русский врач"; 2001.
28. *Шик Л.Л.* Регуляция дыхания. В кн.: Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. М.: Изд-во "Медицина"; 1998; 1: 70–85.
29. *Adams R.J. et al.* Inadequate use of asthma medication in the United States^ results of the asthma in America national population survey. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 110 (1): 58–64.
30. *Andrasfalvy M., Prechl J., Harby Andrasfalvy T.* Mucosal type mast cells express complement receptor type 2 (CD21). *Immunol.* 2002; 82 (1): 29–34.
31. *Andziulis A., Gocentas A., Jascaniniene N.* Respiratory function dynamics in individuals with increased motor activity during standard exercise testing. *Fiziol. Zh.* 2005; 51 (4): 86–95.
32. *Anomasiri W.* Changes of immune system in military recruits after the training program. *J. Med. Assoc. Thai.* 2002; 85 (suppl. 1): 327–335.
33. *Anderson S.D., Kippelen P.* Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005; 5 (2): 116–122.
34. *Bailey D.M., Davies B.* Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level: a review. *Br. J. Sports Med.* 1997; 31 (3): 183–190.
35. *Barnes P.J.* Pathophysiology of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 84–114.

36. *Bel E.H., Chanes P.* Diagnosis and assessment of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 180–192.
37. *Blaber A.P., Walsh M.L., Carter J.B.* Cardiopulmonary physiology and responses of ultramarathon athletes to prolonged exercise. *Can. J. Appl. Physiol.* 2004; 29 (5): 544–563.
38. *Bonsignore M.R., Morici G., Vignola A.M.* Increased airway inflammatory cells in endurance athletes: what do they mean? *Clin. Exp. Allergy*. 2003; 33 (1): 14–21.
39. *Bunc V., Heller J., Horcic J., Novotny J.* Physiological profile of best Czech male and female young triathletes. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 1996; 36 (4): 265–270.
40. *Bussieres M., Perusse L., Leclerc J.E.* Effect of regular physical exercise on resting nasal resistance. *J. Otolaryngol.* 2000; 29 (5): 265–299.
41. *Chapman R.F., Emery M., Stager J.M.* Extent of expiratory flow limitation influences the increase in maximal exercise ventilation in hypoxia. *Respir. Physiol.* 1998; 113 (1): 65–74.
42. *Ciprandi G., Vizzaccaro A., Cirillo I. et al.* Underdiagnosis and undertreatment of asthma^ a 9-year study of Italian conscripts. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001; 125 (3): 211–215.
43. *Custovic A. et al.* Prevention of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 429–449.
44. *Davis M.S., Schofield B., Freed A.N.* Repeated peripheral airway hyperpnea causes inflammation and remodeling in dogs. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (4): 608–616.
45. *De-Montis G.* Reagin sensitizations and date of birth. Differences in function according to family history. *Arch. Pediatr.* 1999; 6 (3): 259–262.
46. *Denjean A.* Sports and cardiorespiratory function. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2004; 188 (6): 905–911.
47. *Derchak P.A., Stager J.M., Tanner D.A.* Expiratory flow limitation confounds ventilatory response during exercise in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32 (11): 1873–1879.
48. *Deruelle F., Nourry C., Mucci P. et al.* Incremental exercise tests in master athletes and untrained older adults. *J. Aging. Phys. Act.* 2005; 13 (3): 254–265.
49. *Grunnu M.A.* Патофизиология легких: пер. с англ. под общ. ред. Наточина Ю.В. М.: Бином, 1997.
50. *Dickinson J.W., Whyte G.P., McConnell A.K., Harries M.G.* Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective. *Thorax* 2005; 60 (8): 629–632.
51. *Durand F., Mucci P., Safont L.* Effects of nitric oxide inhalation on pulmonary gas exchange during exercise in highly trained athletes. *Acta Physiol. Scand.* 1999; 165 (2): 169–176.
52. *Erger R.A., Casale T.B.* Interleukin-8 plays a significant role in IgE-mediated lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 299–305.
53. *Fagan J.K. et al.* Prevalens of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86 (2): 177–184.
54. *Fee L.L., Smith R.M., English M.B.* Enhanced ventilatory and exercise performance in athletes with slight expiratory resistive loading. *J. Appl. Physiol.* 1997; 83 (2): 503–510.
55. *Frew A.J.* Allergic basis of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 74–84.
56. *Goubault C., Perault M.-C., Leleu E. et al.* Effects of inhaled salbutamol in exercising non-asthmatic athletes. *Thorax* 2001; 56: 675–679.
57. *Guenette J.A. et al.* Acute hypoxic ventilatory response and exercise-induced arterial hypoxemia in men and women. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004; 143 (1): 37–48.
58. *Hammerman S.I. et al.* Asthma screening of high school athletes: identifying the undiagnosed and poorly controlled. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88 (4): 380–384.
59. *Helenius I., Tikkanen H.O., Helenius M. et al.* Exercise-induced changes in pulmonary function of healthy, elite long-distance runners in cold air and pollen season exercise challenge tests. *Int. J. Sports Med.* 2002; 23 (4): 252–261.
60. *Hiltermann T.J., Stolk J., van-der-Zee S.C.* Asthma severity and susceptibility to air pollution. *Eur. Respir. J.* 1998; 11 (3): 686–693.
61. *Holzer K., Brukner P.* Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clin. J. Sport Med.* 2004; 14 (3): 134–138.
62. *Hopkins S.R.* The lung at maximal exercise: insights from comparative physiology. *Clin. Chest Med.* 2005; 26 (3): 459–468.
63. *Ishikawa T. et al.* Allergy in the 21st century: New answers to old questions. Basel: Karger; 2001.
64. *Jones A.M., Koppo K., Burnley M.* Effects of prior exercise on metabolic and gas exchange responses to exercise. *Sports Med* 2003; 33 (13): 949–971.
65. *Karjalainen E.-M., Laitinen A., Sue-Chu M. et al.* Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 2086–2091.
66. *Katayama K.* Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. *High. Alt. Med. Biol.* 2003; 4 (3): 291–304.
67. *Kesavachandran C., Shashidhar S.* Respiratory function during warm-up exercise in athletes. *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* 1997; 41 (2): 159–163.
68. *Langdeau J.B., Turcotte H., Bowie D.M. et al.* Airway Hyperresponsiveness in Elite Athletes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1479–1484.
69. *Laursen P.B., Shing C.M., Peake J.M. et al.* Influence of high-intensity interval training on adaptations in well-trained Cyclists. *J. Strength Cond. Res.* 2005; 19 (3): 527–533.
70. *Lorentz J.* Epidemiological and clinical aspects of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1996; 6 (38): 218–223.
71. *Malmstrom K., Peszek I., Botto Al. et al.* Quality assurance of asthma clinical trials. *Control Clin. Trials.* 2002; 23 (2): 143–156.
72. *Mannix E.T., Roberts M.A., Dukes H.J. et al.* Airways hyperresponsiveness in high school athletes. *J. Asthma* 2004; 41 (5): 567–574.
73. *Markov G., Orler R., Boutellier U.* Respiratory training, hypoxic ventilatory response and acute mountain sickness. *Respir. Physiol.* 1996; 105 (3): 179–186.
74. *Mehrotra P.K., Varma N., Tiwari S. et al.* Pulmonary functions in Indian sportsmen playing different sports. *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* 1998; 42 (3): 412–416.
75. *Morici G., Bonsignore M.R., Zangla D. et al.* Airway cell composition at rest and after an all-out test in competitive rowers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36 (10): 1723–1729.
76. *Naranjo J., Centeno R.A., Galiano D., Beaus M.* A nomogram for assessment of breathing patterns during treadmill exercise. *Br. J. Sports Med.* 2005; 39: 80–83.
77. *Nieman D.C.* Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on systemic immunity. *Immunol. Cell. Biol.* 2000; 78 (5): 496–501.

78. Nystad W., Harris J., Borgen J.S. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32 (2): 266–270.
79. Nystad W. et al. Increasing risk of asthma without other atopic diseases in school children: a repeated cross-sectional study after 13 years. *Eur. J. Epidemiol.* 1998; 14 (3): 247–252.
80. Nyson K., Ulrik C.S., Hesse B. Published models and local data can bridge the gap between reference values of lung function for children and adults. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1591–1598.
81. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН; 2001.
82. Ogston J., Butcher J.D. A sport-specific protocol for diagnosing exercise-induced asthma in cross-country skiers. *Clin. J. Sport Med.* 2002; 12 (5): 291–295.
83. Packa Tchissambou B., Massamba A., Mabiala Babela J.R. et al. Recovery from exercise in trained smokers. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)* 2002; 51 (6): 327–335.
84. Perry C.G., Reid J., Perry W. Effects of hyperoxic training on performance and cardiorespiratory response to exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005; 37 (7): 1175–1179.
85. Богатырев А.Ф., Новик Г.А. Морфологические особенности слизистой оболочки дыхательных путей у детей, больных бронхиальной астмой. *Аллергология* 2001; 3: 7–11.
86. Roels B., Schmitt L., Libicz S. Specificity of VO2MAX and the ventilatory threshold in free swimming and cycle ergometry: comparison between triathletes and swimmers. *Br. J. Sports Med.* 2005; 39 (12): 965–968.
87. Robinson D.S., eds. Immunological mechanisms in asthma and allergic diseases. London: Karger; 2000.
88. Rundell K.W. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *J. Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32 (2): 309–316.
89. Лютина Е.И. К вопросу о распространенности бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2003; 4: 6–10.
90. Rundell K.W., Im J., Mayers L.B. et al. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33 (2): 208–213.
91. Петрова М.А. Возможности доклинической диагностики бронхиальной астмы: частная аллергология. СПб.: "Нордмед-Издат"; 2001; 2: 139–144.
92. Rundell K.W., Spiering B.A., Evans T.M., Baumann J.M. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2004; 36 (3): 405–410.
93. Rundell K.W., Spiering B.A., Judelson D.A. Bronchoconstriction during cross-country skiing: is there really a refractory period? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (1): 18–26.
94. Salzano F.A., Manola M., Tricarico D. et al. Mucociliary clearance after aerobic exertion in athletes. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2000; 20 (3): 171–176.
95. Schoene R.B., Giboney K., Schimmel C. et al. Spirometry and airway reactivity in elite track and field athletes. *Clin. J. Sport Med.* 1997; 7 (4): 257–261.
96. Seear M., Wensley D., West N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? *Arch. Dis. Child.* 2005; 90 (9): 898–902.
97. Seto-Poon M., Amis T.C., Kirkness J.P. Nasal dilator strips delay the onset of oral route breathing during exercise. *Can. J. Appl. Physiol.* 1999; 24 (6): 538–547.
98. Sheel A.W. et al. Influence of inhaled nitric oxide on gas exchange during normoxic and hypoxic exercise in highly trained cyclists. *J. Appl. Physiol.* 2001; 90 (3): 926–932.
99. Sheel A.W. et al. Relationship between decreased oxyhaemoglobin saturation and exhaled nitric oxide during exercise. *Acta Physiol. Scand.* 2000; 169 (2): 149–156.
100. Sienna Monge J.J., Bermejo Guevara M.A., Espinola Reyna G. Effect of heating on FEV-1 in children with asthma challenged with exercise. *Rev. Alerg. Mex.* 2000; 47 (2): 75–79.
101. Suzuki K., Sato H., Kikuchi T. et al. Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81 (3): 1213–1222.
102. Thole R.T., Sallis R.E., Rubin A.L. Exercise-induced bronchospasm prevalence in collegiate cross-country runners. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33 (10): 1641–1646.
103. Ucek K., Dane S., Gokbel H., Akar S. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in long distance runners trained in cold weather. *Lung* 2004; 182 (5): 265–270.
104. Veigi G. et al. Epidemiology of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 1–26.
105. Verges S., Devouassoux G., Flore P. et al. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and airflow limitation in endurance athletes. *Chest* 2005; 127 (6): 1935–1941.
106. Verges S. et al. A 10-year follow-up study of pulmonary function in symptomatic elite cross-country skiers-athletes and bronchial dysfunctions. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2004; 14 (6): 381–387.
107. Wallace J.M., Stein S. Special problems of the asthmatic patient. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1997; 3 (1): 72–79.
108. Weber T.S. Environmental and infectious conditions in sports. *Clin. Sports Med.* 2003; 22 (1): 181–196.
109. West J.B. Vulnerability of pulmonary capillaries during exercise. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2004; 32 (1): 24–30.
110. West J.B. Cellular Responses to Mechanical Stress Invited Review: Pulmonary capillary stress failure. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89 (6): 2483–2489.
111. Williams J.S. Inspiratory muscle training fails to improve endurance capacity in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34 (7): 1194–1198.
112. Yeatts K., Shy C., Willey J. Statwide adolescent asthma surveillance. *J. Asthma* 2000; 37 (5): 425–434.
113. Zavorsky G.S. et al. Circulating white blood cells affect red cell pulmonary transit times in endurance athletes during intense exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34 (6): 954–959.

Поступила 17.04.07
© Гавриш Т.В., Гавриш И.В., 2008
УДК [616.233-057:796]-072.7