

Клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой

Clinical guidelines on diagnosis and treatment of exercise-induced bronchoconstriction

По материалам: *Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastrorade J.G. et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187 (9): 1016–1027. DOI: 10.1164/rccm.201303-0437ST. Internet address: www.atsjournals.org*

Key words: exercise-induced bronchoconstriction, eucapnic voluntary hyperpnea, hyperosmolar aerosols, dry powder mannitol, exercise testing, asthma, β_2 -agonists, leukotriene receptor antagonists, inhaled corticosteroids, mast cell stabilizing agents, inhaled anticholinergic agents.

Ключевые слова: бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; эукапническая произвольная гипервентиляция; гиперосмолярные аэрозоли; сухая пудра маннитола; нагрузочное тестирование; бронхиальная астма; β_2 -агонисты; ингаляционные кортикостероиды; антагонисты лейкотриеновых рецепторов; препараты; стабилизирующие мембраны тучных клеток; антихолинергические препараты.

Резюме рекомендаций

Бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой (БФН), представляет собой острое сужение просвета дыхательных путей, возникающее на фоне физической нагрузки. Респираторные симптомы на фоне физической нагрузки появляются у значительной части больных бронхиальной астмой (БА), но БФН может развиваться и у лиц, не страдающих БА.

Диагностика

- Диагноз БФН выставляется на основании изменений легочной функции, вызванных физической нагрузкой, а не жалоб больного.
- Для выявления БФН, а также для количественной оценки ее тяжести используют многократные измерения легочной функции после специальной физической нагрузки или провокационного теста с гипервентиляцией. Желательно использовать показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), поскольку он лучше воспроизводим и более точен, чем пиковая скорость выдоха (ПСВ).
- Реакция дыхательных путей на физическую нагрузку выражается в процентном снижении $ОФВ_1$ от исходного уровня. Разница между $ОФВ_1$ до нагрузки и минимальным значением в течение 30 мин после нагрузки представляется как процент от исходного значения. Диагностически значимым для БФН считают снижение $ОФВ_1$ на $\geq 10\%$.
- По степени тяжести БФН классифицируется на легкую, среднетяжелую или тяжелую (по снижению $ОФВ_1$ от ≥ 10 до $< 25\%$, от ≥ 25 до $< 50\%$ и на $\geq 50\%$ соответственно).
- Разработано множество методов, заменяющих физическую нагрузку при диагностике БФН, которые проще в использовании, чем нагрузочное тестирование. К ним относятся эукапническая произвольная гипервентиляция (ЭПГ), ингаляции

гиперосмолярных аэрозолей (в т. ч. 4,5%-ного раствора хлорида натрия) и ингаляция сухой пудры маннитола.

Лечение

- Больным с БФН рекомендуется использовать ингаляционные короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) перед физической нагрузкой (сильная рекомендация, доказательства высокого качества). КДБА обычно назначают за 15 мин до нагрузки.
- При ежедневной потребности в КДБА, как правило, к ним добавляют лекарственный препарат для контроля состояния бронхов.
- При сохранении симптомов БФН, несмотря на использование КДБА перед физической нагрузкой или при ежедневной потребности в КДБА необходимо соблюдать следующее:
 - не рекомендуется ежедневно использовать длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) в качестве монотерапии (сильная рекомендация, доказательства среднего качества) в связи с риском развития серьезных побочных эффектов;
 - рекомендуется ежедневное использование ингаляционных глюкокортикостероидов — иГКС (сильная рекомендация, доказательства среднего качества); максимальный эффект от такого лечения может проявляться спустя 2–4 нед. после начала лечения;
 - не рекомендуется использовать иГКС только перед нагрузкой (сильная рекомендация, доказательства среднего качества);
 - рекомендуется ежедневное использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) (сильная рекомендация, доказательства среднего качества);
 - перед нагрузкой рекомендуется назначение препаратов, стабилизирующих мембраны тучных

- клеток (сильная рекомендация, доказательства высокого качества);
- желательно использовать перед физической нагрузкой ингаляционные антихолинэргические препараты (слабая рекомендация, доказательства низкого качества);
- в мировой клинической практике обычно сначала назначается ежедневный прием ИГКС или АЛР (выбор между этими группами препаратов делается на индивидуальной основе и зависит от предпочтений пациента и исходной легочной функции); стабилизаторы мембран тучных клеток и ингаляционные антихолинэргические препараты являются средствами 2-го ряда.
- Больным с БФН и аллергией, у которых, несмотря на использование КДБА, перед физической нагрузкой сохраняются симптомы бронхиальной обструкции или которые нуждаются в ежедневном или неоднократном в течение дня применении КДБА, можно назначать антигистаминные препараты (слабая рекомендация, доказательства среднего качества). Напротив, антигистаминные средства не рекомендуются больным с БФН, не имеющим аллергических заболеваний (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).
- Больным с БФН рекомендуются комбинированные разогревающие физические нагрузки перед основной планируемой нагрузкой (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).
- Больным с БФН, выполняющим физические нагрузки на холодном воздухе, желательно ис-

пользовать маски и другие приспособления, согревающие и увлажняющие воздух (слабая рекомендация, доказательства среднего качества).

- Если пациент с БФН заинтересован в диетической коррекции своих симптомов, рекомендуется следующее:

- диета с низким содержанием соли (слабая рекомендация, доказательства среднего качества); пищевые добавки, содержащие рыбий жир (слабая рекомендация, доказательства низкого качества) и аскорбиновую кислоту (слабая рекомендация, доказательства среднего качества);
- не рекомендуются пищевые добавки с ликопином (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Алгоритм диагностики и лечения БФН приведен на рисунке.

Введение

Под бронхоконстрикцией, индуцированной физической нагрузкой (БФН), понимают острое сужение дыхательных путей в результате физической нагрузки. Точная распространенность БФН у больных бронхиальной астмой (БА) неизвестна, но физическая нагрузка является одним из наиболее частых триггеров бронхоконстрикции у больных БА, и у значительной доли больных БА физическая нагрузка провоцирует появление респираторных симптомов.

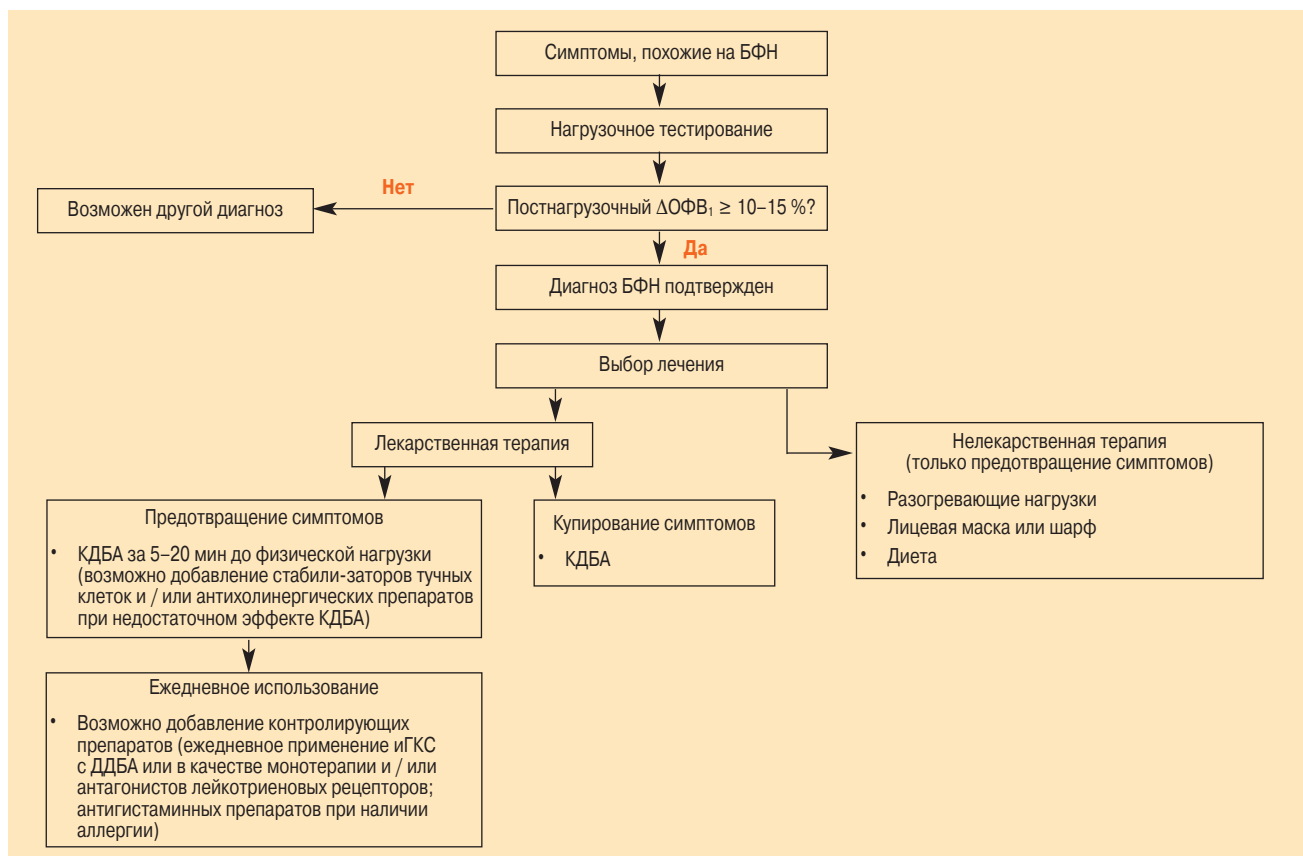


Рисунок. Алгоритм диагностики и лечения БФН

БФН также может развиваться у 20 % людей, не болеющих БА [1]. Это привело к противоречиям в терминологии, касающейся БФН. Многие эксперты предпочитают термин "бронхоконстрикция (бронхоспазм), индуцированная физической нагрузкой" вместо термина "БА, индуцированная физической нагрузкой", поскольку острое сужение дыхательных путей в результате физической нагрузки может развиться не только у людей, страдающих БА. В данном документе используется термин "БФН" независимо от того, развивается ли это состояние у людей, болеющих или не болеющих БА.

Существует большой объем данных, что БФН нередко возникает у спортсменов любого уровня. Во многих исследованиях с участием олимпийцев или высококвалифицированных спортсменов БФН выявлялась в 30–70 % случаев в зависимости от изучаемой популяции и применявшихся методов [1]. Значительная распространенность БФН показана и среди спортсменов-школьников и студентов и физкультурников [2–4].

Симптомы БФН варьируются и неспецифичны, и наличие или отсутствие типичных респираторных симптомов не может использоваться для объективного подтверждения БФН [4, 5]. К клиническим проявлениям БФН относят стеснение в груди, кашель, хрипы и одышку. Эти симптомы могут провоцироваться только физической нагрузкой либо появляться в особых условиях, таких как крытый ледовый каток или крытый плавательный бассейн. Симптомы, как правило, имеют легкую или умеренную выраженность, но все же могут снижать физическую работоспособность спортсмена, хотя и не настолько тяжелы, чтобы вызывать нарушения дыхания. Однако возможны и тяжелые эпизоды БФН с развитием дыхательной недостаточности или даже летального исхода [6].

Высокая распространенность БФН делает важным создание доказательных клинических рекомендаций

для организаторов здравоохранения с рассмотрением патогенеза, диагностики, ведения и лечения БФН, а также влияния внешнесредовых факторов на БФН у олимпийских и высококвалифицированных спортсменов. Для разработки таких рекомендаций была создана мультидисциплинарная группа экспертов.

Методы

Данные клинические рекомендации разработаны в соответствии со стандартами клинических практических рекомендаций Американского торакального общества (АТО) (см. таблицу). Подробное описание методов представлено в дополнительных материалах онлайн.

Патогенез

Непродолжительная физическая нагрузка большой интенсивности или, наоборот, увеличение минутной вентиляции легких во время изокапнической гипервентиляции провоцирует типичную реакцию бронхоконстрикции, которая возникает преимущественно после завершения короткого периода гиперпноэ и продолжается при отсутствии лечения от 30 до 90 мин. Предрасположенность к развитию такого синдрома значительно варьируется у людей с БА и может возникать у некоторых лиц без БА, например элитных спортсменов. В нескольких исследованиях было показано, что у спортсменов, склонных к развитию БФН, повышены концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе [7], лейкотриены [8, 9], экспрессия генов тучных клеток [10] и десквамация эпителия в дыхательных путях [9].

Несмотря на неполную ясность относительно триггеров БФН, известно, что при этом в дыхательных путях из клеток, таких как эозинофилы и тучные клетки, высвобождаются воспалительные медиаторы,

Таблица
Перечень методов

	Да	Нет
Группа экспертов		
Включены специалисты по соответствующим клиническим и неклиническим дисциплинам	х	
Включены отдельные лица, представляющие точку зрения пациентов в целом		х
Включен методист с соответствующим опытом работы (выполнение систематических обзоров для обобщения доказательной базы и разработка рекомендаций, основанных на доказательной медицине)	х	
Обзор литературы		
Выполнен совместно с библиотекарями	х	
Охват нескольких баз данных	х	
Включен обзор ссылок в отобранных статьях	х	
Обобщение доказательств		
Использование предварительно разработанных критериев включения и исключения	х	
Анализ источников систематических ошибок в отобранных исследованиях	х	
Подробный анализ пользы и вреда	х	
Использование системы PRISMA для систематического обзора		Не использовалась
Использование системы GRADE для оценки качества доказательств	х	
Разработка рекомендаций		
Использование системы GRADE для оценки силы рекомендаций	х	

в т. ч. гистамин, триптаза, лейкотриены [11, 12]. Важную роль в патогенезе БФН играет активация сенсорных нервных окончаний, которые могут участвовать в секреции слизи в дыхательных путях после физической нагрузки [13, 14]. Ключевая роль в регуляции транспорта воды и охлаждении нижних отделов дыхательных путей принадлежит эпителию, хотя механизм, по которому реакция эпителия приводит к клеточной активации лейкоцитами, изучен не до конца (см. онлайн-приложение).

Роль внешнесредовых факторов

Высокая распространенность БФН среди спортсменов может быть связана со специфическими внешними воздействиями, присущими отдельным видам спорта [15].

- Около 30 % случаев БФН приходится на ледовые виды спорта, что связано с вдыханием холодного сухого воздуха в сочетании с высокой концентрацией поллютантов от машин, обрабатывающих поверхность льда и работающих на нефтегазовом топливе [16–18].
- Высокая распространенность патологии дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивности отмечена среди спортсменов-лыжников в северных странах, что связано с активным вдыханием холодного сухого воздуха во время тренировок и соревнований [19–21].
- частота БА и БФН среди пловцов составляет 11–29 % [22], что связано с большой концентрацией трихлораминов в воздухе закрытых плавательных бассейнов [23–25]. Распространенность БФН среди бегунов тоже выше, чем в популяции в целом, что связано с воздействием аллергенов [26] и озона атмосферного воздуха [27].

К внешнесредовым воздействиям, которые, как предполагается, вносят вклад в БФН, относят холодный воздух, озон и запыленность воздуха. Подверженные таким воздействиям популяции (в основном дети и лица с сердечно-сосудистыми, легочными заболеваниями или сахарным диабетом) более чувствительны к резкому повышению депонирования пылевых частиц в легких во время физической нагрузки. Доказано, что длительное воздействие поллютантов во время физической нагрузки приводит к повышению гиперреактивности дыхательных путей и снижению легочной функции. Эффект каждого воздействия подробно описан в дополнительных материалах онлайн.

Диагностика

Диагноз БФН устанавливается на основании изменений легочной функции после физической нагрузки, а не на основании симптомов. Значительная физическая нагрузка нередко приводит к появлению таких респираторных симптомов, как одышка, кашель, хрипы, откашливание мокроты, которые не

обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики БФН [4, 5, 28]. Несмотря на то, что многие спортсмены могут испытывать респираторные симптомы в связи с физической нагрузкой, БФН может диагностироваться у лиц без респираторной симптоматики, в то время как многие спортсмены с респираторными симптомами не имеют БФН [4, 5, 28–31].

Оценка БФН

Для установления диагноза БФН и оценки ее тяжести многократно измеряют показатели легочной функции после специфической физической нагрузки или провокационного теста с гипервентиляцией. Предпочтительно оценивать ОФВ₁, поскольку он лучше воспроизводим [32] и более чувствителен, чем ПСВ [33–35]. У детей 3–6 лет с этой целью успешно применяют ОФВ_{0,5}, а у детей 5–12 лет – измерение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока [36, 37]. БФН разрешается, как правило, спонтанно, и в течение 30–90 мин ОФВ₁ восстанавливается до 95 % от исходного значения. В группе детей 7–12 лет восстановление легочной функции происходило быстрее, чем у детей более младшего возраста [38].

В соответствии с клиническими рекомендациями АТО / ЕРО (Европейского респираторного общества), после нагрузочного тестирования требуются как минимум 2 воспроизводимых маневра ОФВ₁, из которых выбирается наилучший [39, 40]. ОФВ₁ обычно измеряют через 5, 10, 15 и 30 мин после физической нагрузки, но возможны и более частые измерения, если ожидается более выраженная реакция на нагрузку. Полный маневр форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при этом необязателен, поскольку неоднократные усилия могут утомить пациента. Реакция дыхательных путей на нагрузку выражается в процентном снижении ОФВ₁ от исходного уровня. Разница между ОФВ₁ до нагрузки и минимальным ОФВ₁, зарегистрированным в течение 30 мин после нагрузки, выражается в процентах от исходного значения [40]. В некоторых рекомендациях критерием БФН является снижение ОФВ₁ на ≥ 10 % [40–43]. Эта величина основана на среднем значении плюс 2 стандартных отклонения (SD) процентного снижения ОФВ₁ у здоровых людей без семейного анамнеза БА, атопии или недавних респираторных инфекций [35, 44, 45]. У детей подтверждение БФН требует большего снижения ОФВ₁, чем у взрослых – на 15 и 13,2 % [46–48]. Также при диагностике БФН можно использовать снижение на ≥ 10 % в 2 измерениях подряд [49]. Многие лаборатории используют снижение на ≥ 15 % от исходной величины в качестве диагностического критерия в связи с более высокой специфичностью. Воспроизводимость БФН при повторных исследованиях хорошая и составляет 76 %. Вариабельность снижения ОФВ₁ между 2 исследованиями подряд составляет $\pm 14,6$ %, если в обоих тестах произошло снижение на ≥ 10 %, и $\pm 15,7$ %, если снижение на ≥ 10 % зарегистрировано только в 1 из тестов. Таким обра-

зом, для исключения БФН может потребоваться 2-кратное нагрузочное тестирование [44]. По степени тяжести БФН разделяют на легкую, среднетяжелую и тяжелую, если процент снижения $ОФВ_1$ по сравнению с исходным уровнем составил $\geq 10\%$, но $< 25\%$; $\geq 25\%$, но $< 50\%$, и $\geq 50\%$ соответственно [50–52]. Эта классификация основана на разбросе диагностических критериев БФН до использования иГКС. Для больных, принимающих иГКС, тяжелым считают снижение $ОФВ_1$ на $\geq 30\%$.

Нагрузочное тестирование для подтверждения БФН

Важными факторами, определяющими реакцию дыхательных путей на физическую нагрузку, являются тип, продолжительность и интенсивность физической нагрузки, а также температура и влажность вдыхаемого воздуха [53–60]. Также важно время, прошедшее после последней нагрузки, поскольку восстановление у некоторых пациентов занимает до 4 ч [61–63]. Важными факторами, определяющими БФН, являются постоянно высокий уровень вентилиции, достигаемый во время физической нагрузки, и влажность вдыхаемого воздуха [54, 55, 64–67]. Вентиляция, необходимая для выполнения нагрузочного теста, примерно в 17,5 раз превышает $ОФВ_1$ и в 21 раз — ФЖЕЛ [68]. Измерение вентилиции во время нагрузочного тестирования при диагностике БФН позволяет сопоставлять влияние тех же факторов спустя определенное время и у разных лиц [68]. Нередко в качестве суррогатного маркера интенсивности нагрузки используют частоту сердечных сокращений (ЧСС), хотя взаимосвязь между ЧСС и вентилицией в значительной степени зависит от уровня физической подготовки и других факторов [69].

Идеальным протоколом для диагностики БФН является тестирование с быстрым наращиванием интенсивности физической нагрузки через каждые 2–4 мин до достижения высокого уровня вентилиции. В большинстве протоколов рекомендуется дыхание сухим воздухом (< 10 мг воды на 1 л воздуха) с назальной клипсой во время бега или вращения педалей велоэргометра с нагрузкой, достаточной для увеличения ЧСС до 89–90 % от максимального уровня, который рассчитывается как 220 минус возраст в годах [44, 47, 48, 69–71], либо с нагрузкой, приводящей к увеличению вентилиции в 17,5–21 раз (по $ОФВ_1$) [68, 72, 73]. После достижения целевой нагрузки она поддерживается на этом уровне еще 4–6 мин. Приведенные показатели быстрее достигаются при беге, чем при вращении педалей.

Для элитных спортсменов более предпочтительна нагрузка, специфическая для каждого вида спорта, чтобы тестирование воспроизводило условия, провоцирующие респираторные симптомы [28]. Выраженность реакции на нагрузочное тестирование зависит от профилактического использования коротко- и длительно действующих противоастматических препаратов [68, 72, 73], недавней интенсивной или разогревающей физической нагрузки [61–63], приема нестероидных противовоспалительных препаратов незадолго до тестирования [74] и воздей-

ствия ингаляционных аллергенов незадолго перед тестированием [75–77].

Другие способы диагностики БФН

Для выявления БФН разработано множество других методов, которые могут использоваться вместо физической нагрузки при дыхании сухим воздухом. К ним относятся эукапническая произвольная гипервентиляция сухим воздухом и ингаляции гиперосмолярных аэрозолей 4,5 % раствора хлорида натрия или сухой пудры маннитола. Хотя ни одни из этих тестов не обладает 100%-ной чувствительностью и специфичностью для диагностики БФН, они проще в применении, чем тестирование с физической нагрузкой, и достаточно оправдали себя при выявлении гиперреактивности дыхательных путей, соответствующей БФН [4, 76–88]. Эти методы подробно описаны в дополнительных материалах онлайн.

Лечение

Лечение БФН можно разделить на медикаментозное и немедикаментозное. Современное медикаментозное лечение включает короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА), длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), АЛР и иГКС. Традиционно для лечения БФН использовались стабилизаторы мембран тучных клеток. Хотя в США эти препараты больше не выпускаются, в других странах мира они продолжают использоваться. Другие препараты, такие как ингаляционные антихолинергические (ипратропиум) и антигистаминные препараты, тоже могут оказывать небольшой эффект у некоторых больных с БФН. К немедикаментозному лечению относятся разогревающие нагрузки, вызывающие рефрактерность, мероприятия по согреванию и увлажнению воздуха во время физических нагрузок (например, дыхание через лицевую маску или шарф), улучшение общего физического состояния, снижение массы тела у лиц с ожирением [89] и модификация питания. Целью лечения является устранение бронхоконстрикции при ее возникновении, а также минимизация или предотвращение бронхоконстрикции в будущем, что позволит спортсменам или пациентам с БФН продолжать занятия спортом или другой физической деятельностью при минимальных респираторных симптомах.

Вопросы и рекомендации

Вопрос 1. Должны ли пациенты с БФН использовать ингаляционные КДБА перед физической нагрузкой?

Наиболее распространенной рекомендацией по предотвращению или минимизации симптомов БФН является профилактическое применение КДБА, таких как сальбутамол, непосредственно перед физической нагрузкой [90]. Эти препараты стимулируют β_2 -рецепторы гладких мышц бронхов, вызывая их релаксацию и бронходилатацию, а также, вероятно, предотвращают дегрануляцию тучных клеток.

КДБА, назначенные ингаляционно за 5–20 мин до физической нагрузки, обычно эффективно предотвращают или ослабляют БФН в течение 2–4 ч [91, 92], но у 15–20 % больных БА могут быть неэффективными в этой ситуации [72]. Кроме того, ежедневное использование β_2 -агонистов в виде монотерапии или в комбинации с иГКС может вызвать привыкание (тахифилаксию) и уменьшение длительности протективного эффекта либо удлинение периода восстановления после нагрузки [93, 94]. Тахифилаксия, по-видимому, обусловлена десенситизацией β_2 -рецепторов тучных клеток и гладких мышц дыхательных путей. Вот почему β_2 -агонисты, как правило, используются для профилактики БФН в интермиттирующем режиме, а больные, нуждающиеся в более регулярном (например, ежедневном) приеме КДБА, обычно сочетают их с препаратами, предназначенными для поддержания контроля, например иГКС или АЛР.

Рекомендации применять КДБА перед физической нагрузкой основаны на систематическом обзоре литературы, выявившем 8 рандомизированных исследований. Максимальное снижение ОФВ₁ после физической нагрузки у больных, применявших КДБА, было на 26,03 % меньше, чем у пациентов, получавших плацебо. Эта разница превышала риск систематической ошибки, непрямого эффекта, нестабильности или неоднородности результатов. Таким образом, полученные доказательства подтвердили высокую достоверность эффектов КДБА. Это сильная рекомендация, т. к. эксперты уверены, что уменьшение одышки, сопровождаемое меньшим снижением ОФВ₁ после нагрузки, превышает относительно небольшой риск развития побочных эффектов и стоимость превентивной терапии КДБА перед физической нагрузкой (см. табл. Е1 в приложении 2).

Рекомендация 1. Для больных с БФН рекомендуется использование ингаляционных КДБА перед физической нагрузкой (сильная рекомендация, доказательства высокого качества). Ингаляционные КДБА обычно назначают за 15 мин до нагрузки. Такое использование КДБА не должно быть ежедневным или по несколько раз в день.

Вопрос 2. Должен ли пациент с БФН принимать ДДБА?

Если потребность в КДБА возникает ежедневно или по несколько раз в день, следует добавлять к лечению препараты для контроля симптомов. ДДБА эффективны для профилактики и лечения БФН [72, 95]. Однако, как и для КДБА, при ежедневном использовании их протективный эффект уменьшается [96–98]. Через 30 дней ежедневного применения продолжительность протективного эффекта ДДБА уменьшается с 6–12 до 6 ч [97]. К сожалению, одновременное ежедневное использование иГКС не влияет на эту утрату эффекта [96, 98]. В одном из исследований было показано, что бронхопротективный эффект формотерола при использовании не чаще 3 раз в неделю сохраняется в течение всего периода применения. Таким образом, с этой частотой ДДБА

могут эффективно использоваться в качестве монотерапии БФН [99]. В то же время остаются серьезные опасения, что у больных с БА монотерапия ДДБА может повышать летальность [100, 101].

Рекомендация не использовать ДДБА ежедневно в качестве монотерапии основана на выполненном экспертами обзоре литературы, при котором найдены 2 рандомизированных исследования на эту тему [102, 103]. В обоих исследованиях монотерапия ДДБА после отмены иГКС сравнивается с плацебо; среди больных, получавших монотерапию ДДБА, повышалась частота неэффективности лечения и частота обострений.

Опубликованы результаты и других рандомизированных исследований и метаанализов, в которых была оценена терапия ДДБА, однако в них большинство больных одновременно получали иГКС. В исследованиях, включавших значительное число больных, которые получали монотерапию ДДБА, выявлен риск увеличения частоты побочных эффектов в этой популяции [100, 101].

Доказательность эффектов монотерапии ДДБА при БФН весьма умеренная, т. к. все рандомизированные исследования включали больных БА в целом, а не с БФН. Рекомендация против ежедневного использования ДДБА сильная, поскольку серьезность побочных эффектов монотерапии ДДБА, в т. ч. повышение летальности в связи с БА, обострений, требующих госпитализации, и затраты на лечение существенно превышают эффект от такой терапии (уменьшение одышки, снижение потребности в ингаляционных КДБА), особенно с учетом доступности более безопасного альтернативного лечения.

Рекомендация 2. Для больных с БФН при сохранении симптомов на фоне ингаляций КДБА перед физической нагрузкой или при ежедневной (или по несколько раз в день) потребности в КДБА ежедневная монотерапия ДДБА не рекомендуется (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).

Вопрос 3. Следует ли лечить больного с БФН иГКС?

Считается, что ежедневное использование иГКС является наиболее эффективной противовоспалительной терапией БФН [104]. Это обусловлено не только улучшением контроля над БА, лежащей в основе БФН, но и прямым воздействием на воспалительный процесс в дыхательных путях, сопровождающий БФН [11, 105, 106]. ИГКС могут применяться в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Как говорилось выше, иГКС не предотвращают развитие тахифилаксии к β_2 -агонистам. В исследованиях иГКС показано, что максимально эффективная протекция против БФН может сохраняться в течение 4 нед. и носит дозозависимый характер [104, 107]. Несмотря на то, что в исследованиях однократный прием большой дозы беклометазона дипропионата предотвращал развитие бронхоспазма, индуцированного гипервентиляцией, в клинической практике такой подход не рекомендуется [108]. Интересно, что, в отличие от больных с БА и БФН, у элитных спортсменов с БФН, но без БА, иГКС не

оказывают протективного действия [109]. Как и при назначении других ингаляционных лекарственных средств, пациенты должны быть обучены правильной технике ингаляций, которую следует контролировать при последующих посещениях.

Рекомендация по ежедневному применению иГКС основана на данных систематического обзора, в который вошло 6 рандомизированных исследований. У больных, ежедневно использовавших иГКС, среднее снижение ОФВ_1 после физической нагрузки было на 10,98 % меньше, чем у больных, получавших плацебо. Недостатком рандомизированных исследований была неоднородность результатов (например, доверительные интервалы приводили к разным клиническим решениям), что обусловило невысокую достоверность полученных эффектов. Данная рекомендация сильная, поскольку эксперты уверены, что уменьшение одышки, связанное с менее выраженным снижением ОФВ_1 после физической нагрузки, превышало относительно небольшие затраты на лечение и побочные эффекты терапии иГКС (см. табл. E2A в приложении 2).

Рекомендация не использовать иГКС только перед физической нагрузкой основана на систематическом обзоре, в который вошло 4 рандомизированных клинических исследования. Среднее снижение ОФВ_1 после физической нагрузки у больных с БФН, принимавших иГКС перед нагрузкой, было таким же, как и у больных, получавших плацебо. Недостатком рандомизированных исследований была неоднородность результатов, что привело к невысокой достоверности выявленных эффектов. Рекомендация сильная, поскольку эксперты уверены, что побочные эффекты иГКС при использовании только перед нагрузкой превышают пользу и затраты на лечение (см. табл. E2A в приложении 2).

Рекомендация 3А. Для больных, у которых респираторные симптомы БФН сохраняются, несмотря на применение КДБА перед физической нагрузкой, или которые нуждаются в ежедневном или неоднократном в течение дня использовании КДБА, рекомендуется ежедневное лечение иГКС (сильная рекомендация, доказательства среднего качества). Максимальное улучшение наступает через 2–4 нед. от начала терапии.

Рекомендация 3Б. Этим же категориям больных не рекомендуется использовать иГКС только перед физической нагрузкой (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).

Вопрос 4. Следует ли лечить больных с БФН (АЛР)?

АЛР, такие как монтелукаст, назначаются 1 раз в день и уменьшают БФН, а также ускоряют восстановление после нагрузки [110]. При ежедневном приеме привыкания к этим препаратам не возникает. Эффект АЛР может быть менее выражен, чем у иГКС или принимаемых перед нагрузкой КДБА. Однако длительность действия АЛР больше и продолжается до 24 ч, что может быть большим преимуществом для больных или спортсменов, занимающихся физической деятельностью в течение всего дня [111, 112].

Для достижения максимального превентивного эффекта АЛР следует назначать как минимум за 2 ч до нагрузки [111]. По-видимому, способность АЛР предотвращать развитие БФН не зависит от того, назначаются ли они больным БА или элитным спортсменам без этого заболевания [113].

Рекомендация по ежедневному приему АЛР основана на данных систематического обзора, включившего 11 рандомизированных исследований. У больных с БФН, которые ежедневно принимали АЛР, среднее снижение ОФВ_1 после физической нагрузки было на 10,70 % меньше, чем у больных, получавших плацебо. Недостатком рандомизированных исследований была неоднородность результатов, что привело к невысокой достоверности выявленных эффектов. Рекомендация сильная, поскольку эксперты уверены, что уменьшение одышки, связанное с менее выраженным снижением ОФВ_1 после физической нагрузки, превышало сравнительно небольшие затраты на лечение и риск побочных эффектов АЛР (см. табл. E3 в приложении 2).

Выбор лечебной тактики — добавление ежедневной терапии иГКС либо АЛР к использованию КДБА по потребности — больным с БФН, у которых интермиттирующая терапия КДБА недостаточно эффективна, в большинстве случаев осуществляется индивидуально. Строго говоря, доказательства подтверждают эффективность обоих видов лечения у больных с БФН, хотя иГКС обладают более мощным противовоспалительным эффектом. Это может относиться в большей степени к больным БА с БФН, чем к элитным спортсменам с БФН без БА. В случаях, когда исходная легочная функция снижена, рекомендуется начать лечение с иГКС [90]. Некоторые пациенты предпочитают не пользоваться ингаляторами и не использовать ежедневно иГКС; в такой ситуации целесообразно начать терапию с ежедневного приема АЛР или (при отсутствии ежедневных физических нагрузок) принимать монтелукаст за 2 ч до планируемой нагрузки. Другие пациенты могут выбрать ежедневное использование иГКС, потому что хотят избежать системного воздействия АЛР; в этих случаях следует начинать терапию с иГКС. Так или иначе, всегда следует убедиться в том, что БА, лежащая в основе БФН, хорошо контролируется, и продолжать тщательное наблюдение за больным для поддержания терапевтического эффекта минимальными дозами лекарственных препаратов.

Рекомендация 4. Для больных, у которых респираторные симптомы БФН сохраняются, несмотря на применение КДБА перед физической нагрузкой, или которые нуждаются в ежедневном или неоднократном в течение дня использовании КДБА, рекомендуется ежедневный прием АЛР (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).

Вопрос 5. Следует ли лечить больных с БФН стабилизаторами мембран тучных клеток?

Стабилизаторы мембран тучных клеток, такие как кромогликат натрия и недокромил натрия, обеспечивают протекцию от БФН, блокируя дегрануляцию

тучных клеток и высвобождение медиаторов, таких как простагландин D₂. В Кохрановских обзорах [114, 115] продемонстрирована стойкая протекция против БФН с уменьшением БФН примерно на 50 %, при этом значимая разница между кромогликатом и недокромилем отсутствует. Стабилизаторы мембран тучных клеток более эффективно предотвращают БФН, чем антихолинергические препараты, но менее эффективно, чем КДБА. Эффект комбинации стабилизаторов тучных клеток и КБДА не превышает эффект монотерапии КДБА.

Рекомендации экспертов по использованию стабилизаторов мембран тучных клеток перед физической нагрузкой основаны на систематическом обзоре, в который были включены 24 рандомизированные исследования. У больных с БФН, которые принимали стабилизаторы мембран тучных клеток перед физической нагрузкой, среднее снижение ОФВ₁ после физической нагрузки было на 15,2 % меньше, чем у больных, получавших плацебо. В данных рандомизированных исследованиях не было серьезного риска систематических ошибок, непрямого воздействия, непостоянства и неоднородности результатов, поэтому достоверность выявленных эффектов оценена как высокая. Рекомендация сильная, поскольку эксперты уверены, что уменьшение одышки, связанное с менее выраженным снижением ОФВ₁ после физической нагрузки, превышало сравнительно небольшие затраты на лечение и риск побочных эффектов стабилизаторов мембран тучных клеток, назначаемых перед физической нагрузкой (см. табл. Е4 в приложении 2).

Несмотря на то, что доказательства в отношении стабилизаторов мембран тучных клеток имеют высокое качество, важно заметить, что эти препараты доступны не во всех странах.

Рекомендация 5. Для больных, у которых респираторные симптомы БФН сохраняются, несмотря на применение КДБА перед физической нагрузкой, или которые нуждаются в ежедневном или неоднократном в течение дня использовании КДБА, рекомендуется назначение стабилизаторов мембран тучных клеток до планируемой физической нагрузки (сильная рекомендация, доказательства высокого качества).

Вопрос 6. Следует ли лечить больных с БФН антигистаминными препаратами?

Антигистаминные препараты также изучались в лечении БФН. Результаты этих исследований неоднозначны, у небольшой части больных эти препараты оказывали некоторое протективное действие [116, 117]. Неоднозначность результатов может быть вызвана разной тяжестью БФН и использованием в некоторых исследованиях терфенадина, который обладает способностью подавлять лейкотриены [118]. Поскольку контроль над аллергическими состояниями у больных с атопической БА улучшает контроль над БА в целом, представляется логичным, что у больных с БФН на фоне БА, имеющим другие аллергические заболевания, антигистаминная терапия оказывает положительное воздействие [119].

Систематический обзор доказательств выявил 3 рандомизированных исследования. У больных с БФН, которые ежедневно принимали антигистаминные препараты, не получено существенно меньшего снижения ОФВ₁ после физической нагрузки по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Недостатком рандомизированных исследований была неоднородность результатов, что привело к невысокой достоверности выявленных эффектов (см. табл. Е5 в приложении 2).

Рекомендация экспертов по ежедневному использованию антигистаминных препаратов у больных с аллергическими заболеваниями означает, что эксперты считают, что антигистаминные препараты могут быть эффективными при БФН в качестве контроля над аллергическими заболеваниями и над БА в целом. Данная рекомендация слабая, что означает отсутствие точной информации о соотношении риска и пользы и затрат на лечение, поскольку в соответствующих исследованиях не анализировались отдельно данные пациентов с атопией.

Напротив, рекомендация не применять антигистаминные препараты у лиц без аллергических заболеваний является сильной, т. к. эксперты уверены, что риск побочных эффектов этих препаратов превышает пользу от лечения. Антигистаминные препараты не добавляют никаких преимуществ к лечению таких больных, но обладают побочными эффектами и имеют высокую стоимость.

Рекомендация 6А. Для больных с БФН и аллергическими заболеваниями, у которых респираторные симптомы БФН сохраняются, несмотря на применение КДБА перед физической нагрузкой, или которые нуждаются в ежедневном или неоднократном в течение дня использовании КДБА, возможно назначение антигистаминных препаратов для профилактики БФН (слабая рекомендация, доказательства среднего качества).

Рекомендация 6Б. Для больных с БФН без аллергических заболеваний, у которых респираторные симптомы БФН сохраняются, несмотря на применение КДБА перед физической нагрузкой, или которые нуждаются в ежедневном или неоднократном в течение дня использовании КДБА, назначение антигистаминных препаратов не рекомендуется (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).

Вопрос 7. Следует ли лечить больных с БФН короткодействующими ингаляционными антихолинергическими препаратами?

Как и антигистаминные, антихолинергические препараты (ипратропиум) оказывают неоднозначное действие при БФН. Рекомендация по назначению ингаляционных короткодействующих антихолинергических препаратов перед физической нагрузкой основана на данных опубликованного систематического обзора 12 рандомизированных исследований [115]. У больных с БФН, которые ингалировали ипратропиума бромид перед физической нагрузкой, среднее снижение ОФВ₁ после нагрузки было на 9,80 % меньше, чем у больных, получавших плацебо. Недостатками рандомизированных исследований были неоднородность и непостоянство результатов, что

привело к низкой достоверности выявленных эффектов. Рекомендация слабая, поскольку эксперты не уверены, что уменьшение одышки, связанное с менее выраженным снижением ОФВ₁ после физической нагрузки, превышает потенциальные побочные эффекты и затраты на лечение. Такая неопределенность объясняется малым размером эффекта и низким качеством доказательств (см. табл. Е6 в приложении 2).

Рекомендация 7. Для больных с БФН без аллергических заболеваний, у которых респираторные симптомы БФН сохраняются, несмотря на применение КДБА перед физической нагрузкой, или которые нуждаются в ежедневном или неоднократном в течение дня использовании КДБА, возможно назначение ингаляционных короткодействующих антихолинергических препаратов перед нагрузкой (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Вопрос 8. Следует ли рекомендовать больным с БФН предварительную активность перед основной физической нагрузкой для создания рефрактерного состояния?

Важным немедикаментозным методом минимизации БФН, используемым многими спортсменами, является разогревающая физическая активность перед планируемой физической нагрузкой или соревнованием [62, 63, 120, 121]. Обычно разогревающая нагрузка заключается в 10–15-минутной нагрузке умеренной мощности, при этом меньшая выраженность БФН наблюдается в течение последующих 2 ч (т. н. рефрактерный период). Этот феномен развивается не у всех спортсменов и не наблюдается у спортсменов с БФН, не имеющих БА. Изучались различные виды нагрузок: низкой интенсивности, высокой интенсивности, интервальные или непрерывные разогревающие нагрузки и их комбинации [93]. Авторы недавно опубликованного обзора по этой теме полагают, что наиболее эффективной для уменьшения выраженности БФН, по-видимому, является интервальная разогревающая нагрузка высокой интенсивности, в отличие от высоко- или низкоинтенсивной нагрузки постоянного характера [122].

Рекомендации экспертов по продолжительности и интенсивности разогревающего периода перед планируемой физической нагрузкой основаны на данных опубликованного систематического обзора 4 рандомизированных исследований интервальной разогревающей нагрузки, 3 рандомизированных исследований постоянной нагрузки низкой интенсивности, 2 рандомизированных исследований постоянной нагрузки высокой интенсивности и 2 рандомизированных исследований комбинированной разогревающей нагрузки [115]. У больных с БФН, получавших интервальную нагрузку, постоянную нагрузку низкой интенсивности, постоянную нагрузку высокой интенсивности или комбинированную разогревающую нагрузку, среднее снижение ОФВ₁ после основной физической нагрузки было меньше на 10,61; 12,60; 7,97 и 10,94 % соответственно, по сравнению с больными, не имевшими разогревающего периода. Эта разница была статистичес-

ки достоверной только для интервальной и комбинированной разогревающей нагрузки.

Доказательства для интервальной и комбинированной разогревающей нагрузки ограничены неоднородностью результатов исследований, что обусловило умеренную достоверность выявленных эффектов. Доказательства для низко- и высокоинтенсивной постоянной разогревающей нагрузки ограничены непостоянством и неоднородностью результатов, что привело к низкой оценке достоверности выявленных эффектов (см. табл. Е7А–Е7D в приложении 2). Рекомендация сильная, поскольку эксперты уверены, что уменьшение одышки, связанное с менее выраженным снижением ОФВ₁ после интервальной и комбинированной разогревающей нагрузки, и влияние разогревающей нагрузки на предотвращение болезни превышают риск неблагоприятного воздействия.

Общее физическое состояние также влияет на БФН [89]. Вероятно, это связано не с прямым влиянием на легочную функцию, а, скорее, со снижением минутной вентиляции легких на фоне нагрузки за счет улучшения состояния сердечно-сосудистой системы.

Рекомендация 8. Для всех больных с БФН рекомендуется интервальная или комбинированная разогревающая нагрузка перед планируемой основной физической нагрузкой (сильная рекомендация, доказательства среднего качества).

Вопрос 9. Следует ли рекомендовать больным с БФН использовать приспособления для согревания и увлажнения воздуха во время физических нагрузок на холодном воздухе?

Еще одной методикой для минимизации симптомов БФН является согревание и увлажнение вдыхаемого воздуха. Эта методика основана на представлении, что бронхokonстрикция при БФН возникает в результате вдыхания холодного сухого воздуха на фоне гипервентиляции, сопровождающей физические нагрузки. Методика осуществляется 2 путями: дыханием через нос [123] или использованием лицевой маски [124]. В одном исследовании дыхание через маску с подогревом так же эффективно предотвращало развитие БФН, как и ингаляции сальбутамола [125].

Рекомендация экспертов заключается в использовании приспособлений, согревающих и увлажняющих вдыхаемый воздух во время физической нагрузки в холодную погоду. Эта рекомендация основана на данных систематического обзора, включившего 1 рандомизированное и 2 нерандомизированных контролируемых исследования. В рандомизированном исследовании у больных с БФН, которые использовали приспособления для согревания и увлажнения воздуха, среднее снижение ОФВ₁ после физической нагрузки было на 14,70 % меньше, чем у больных, не использовавших подобных приспособлений. В исследовании присутствовал риск систематических ошибок и неоднородности результатов, что привело к низкой достоверности выявленного эффекта. Результаты рандомизированного исследования совпадают с результатами обоих

нерандомизированных контролируемых исследований. Данная рекомендация слабая, что отражает неопределенность в соотношении риска и пользы; доказательства низкого качества (см. табл. Е8 в приложении 2).

Рекомендация 9. Больные с БФН, занимающиеся физической активностью в холодную погоду, могут использовать приспособления для согревания и увлажнения воздуха, например, лицевую маску (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Вопрос 10. Следует ли больным с БФН соблюдать специальные рекомендации по питанию (например, низкосолевые диеты, пищевые добавки рыбьего жира, ликопина, витамина С)?

Проведено немало исследований, изучавших влияние питания на БФН [126–134]. Гипонатриевая диета [130], добавление рыбьего жира (омега-3-полиненасыщенных жирных кислот) [131], перорального ликопина [132] и аскорбиновой кислоты (1 500 мг в сутки) [129] могут оказывать некоторое воздействие на БФН. Все эти компоненты в некоторой степени уменьшают выраженность БФН. Однако исследования имеют существенные недостатки, поэтому полученные в них результаты должны расцениваться как предварительные, пока они не будут подтверждены в более крупных исследованиях. Что касается рыбьего жира, его влияние зависит от того, имеет ли пациент БА (в этом случае рыбий жир не уменьшит БФН) [133] или нет (в этом случае добавление рыбьего жира к питанию может ослабить БФН) [134, 135]. Учитывая отсутствие очевидного риска для больного при назначении этих пищевых добавок, целесообразно рекомендовать их заинтересованным пациентам. Однако доказательства их эффективности недостаточно сильные для большинства больных с БФН.

Рекомендации экспертов по использованию диеты с низким содержанием соли основаны на данных систематического обзора, включившего 6 рандомизированных исследований, результаты которых не были суммированы для анализа из-за недостаточного объема данных. Тем не менее во всех этих исследованиях у больных с БФН, которые соблюдали низкосолевую диету, среднее снижение ОФВ₁ после физической нагрузки было значительно меньше, чем у больных, не использовавших подобных диет. Эти исследования обеспечили умеренную степень достоверности выявленного эффекта, поскольку полученные в них результаты были неоднородными (см. табл. Е9А в приложении 2).

Рекомендации экспертов по использованию диеты, обогащенной рыбьим жиром, основаны на данных систематического обзора, включившего 1 рандомизированное исследование, в котором у больных с БФН, принимавших рыбий жир, среднее снижение ОФВ₁ после физической нагрузки было на 11,5 % меньше, чем у больных, не получавших пищевых добавок. Полученные результаты имеют низкую достоверность, поскольку неоднородны и непостоянны (в последующем исследовании, оценивавшем различные конечные показатели, эффект не доказан) (см. табл. Е9В в приложении 2).

Рекомендации экспертов по использованию ликопина основаны на данных систематического обзора, включившего в себя 2 рандомизированных исследования. В 1-м исследовании у больных с БФН, получавших ликопин, среднее снижение ОФВ₁ после физической нагрузки было на 11,80 % меньше, чем у больных, не получавших ликопин. В отличие от него, авторы 2-го исследования не выявили влияния ликопина на БФН. Полученные результаты имеют низкую достоверность из-за неоднородности и непостоянства (см. табл. Е9С в приложении 2).

Рекомендации экспертов по использованию аскорбиновой кислоты (витамина С) основаны на данных систематического обзора, включившего 2 рандомизированных исследования, в которых у больных с БФН, получавших витамин С, среднее снижение ОФВ₁ после физической нагрузки было примерно вдвое меньше, чем у больных, не получавших этого препарата. Полученные результаты имеют умеренную достоверность из-за неоднородности (см. табл. Е9D в приложении 2).

Все эти рекомендации слабые, поскольку эксперты не уверены в том, что уменьшение одышки, связанное с пищевыми добавками, превышает обременительность таких модификаций питания. Эта неопределенность объясняется недостаточными доказательствами эффективности указанных диет.

Рекомендация 10А. Для больных с БФН, заинтересованных в модификации питания для контроля респираторных симптомов, предлагается низкосолевая диета (слабая рекомендация, доказательства среднего качества).

Рекомендация 10Б. Для больных с БФН, заинтересованных в модификации питания для контроля респираторных симптомов, предлагается добавлять к питанию рыбий жир (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Рекомендация 10В. Для больных с БФН, заинтересованных в модификации питания для контроля респираторных симптомов, не рекомендуется добавлять к питанию ликопин (слабая рекомендация, доказательства низкого качества).

Рекомендация 10Г. Для больных с БФН, заинтересованных в модификации питания для контроля респираторных симптомов, предлагается добавлять к питанию аскорбиновую кислоту (слабая рекомендация, доказательства среднего качества).

Общие комментарии к лечению

Данные рекомендации по терапии БФН не включают множество других вариантов, которые могут применяться у конкретного пациента и должны обсуждаться с лечащим врачом и оцениваться в процессе наблюдения за пациентом. Главным принципом лечения остается поддержание хорошего контроля над БА (если она присутствует), а также предотвращение и устранение симптомов БФН с помощью КДБА. Если такая терапия неэффективна, следующим оптимальным шагом является ежедневное использование иГКС или АЛР (в зависимости от предпочтений пациента). Затем пациент может попробовать добавить

к этим лекарствам (или заменить их на) ингаляционные стабилизаторы мембран тучных клеток, антихолинергетики или пероральные антигистаминные препараты. Всем больным рекомендуются предварительные разогревающие физические нагрузки и ношение лицевой маски или шарфа в холодную погоду, если симптомы БФН индуцируются холодным воздухом. Рациональной рекомендацией является поддержание хорошей физической формы, а для больных с ожирением — снижение массы тела. Наконец, больные, заинтересованные в модификации питания, могут использовать низкосолевою диету или добавлять к питанию рыбий жир либо витамин С, хотя этот подход пока не имеет достаточной доказательной базы. Эффективность ликопина не доказана.

Скрининг для БФН

Под скринингом понимают методы, используемые в популяции для выявления заболевания на доклинической или бессимптомной стадии с целью своевременного вмешательства и увеличения вероятности благоприятного исхода. В отличие от этого, выявление случаев заболевания — это выявление лиц с имеющимися симптомами, но у которых заболевание еще не диагностировано.

Скрининг БА приветствуется многими организациями и исследователями как в общей популяции [136], так и среди спортсменов [137–139], хотя оценка такого скрининга по критериям Всемирной организации здравоохранения (приведенным в дополнительных материалах онлайн) выявила существенную нехватку данных, необходимых для валидации этого подхода [140, 141]. Аналогичным образом, в отчете АТО по скринингу БА, опубликованном в 2007 г., сделано заключение о недостаточном объеме доказательств в поддержку выявления случаев заболевания в общей популяции, на основании неполной детализации влияния этой тактики на общее состояние здоровья [142]. Однако было отмечено, что использование программы по выявлению случаев БА может быть оправдано в районах с высокой распространенностью недиагностированной БА и там, где больные со впервые выявленным заболеванием могут получить высококвалифицированную медицинскую помощь. Эти рекомендации также относятся к популяции спортсменов. Действительно, некоторые спортивные организации использовали программы скрининга БФН в спортивных командах международного уровня [137, 143]. Однако эксперты пока не определили четкую скрининговую политику в отношении БФН [1, 41, 144].

Авторы данного документа не смогли найти ни одного рандомизированного контролируемого исследования или крупного хорошо спланированного наблюдательного исследования (например, когортного или исследования случай—контроль), в котором бы оценивалось общее влияние скрининга БФН на здоровье или функциональные показатели. Такие исследования трудноосуществимы [145], тем не ме-

нее они по-прежнему необходимы для достоверной оценки скрининговой политики. Таким образом, в настоящее время остается значительная неопределенность в установлении пользы и вреда скрининга или выявления случаев заболевания БФН. Что касается спорта, то существующей сегодня доказательной базы недостаточно для окончательного вывода о значении скрининга БФН.

Проведено всего несколько наблюдательных исследований, в которых скрининг БФН оценивался в спортивных командах. В эти исследования, как правило, включались спортсмены, являющиеся членами спортивных ассоциаций [138, 146, 147], преимущественно с целью оценить распространенность и / или роли отдельных методов диагностики вместо прямой оценки эффективности скрининга. Нельзя экстраполировать результаты этих исследований с участием особой, специально отобранной популяции на общую популяцию, однако эти исследования позволили спланировать дальнейшие работы по использованию скрининга БФН и обнаружению его потенциальных методологических недостатков. Эти исследования описаны в дополнительных материалах онлайн.

Физическая нагрузка, БА и допинг

Допинг — это использование любых запрещенных веществ (включая лекарства и препараты крови), улучшающих физические возможности спортсменов. Международный олимпийский комитет регулярно публикует "Перечень веществ и методов, запрещенных к использованию в соревнованиях, вне соревнований и в отдельных видах спорта". Многие из стандартных видов лечения, применяемых при БФН, имеют ограниченное применение у спортсменов, поэтому спортсмены и медицинские работники должны знать эти правила (www.globaldro.com).

Так, все β_2 -агонисты запрещены к применению во время соревнований, за исключением ингаляционного КДБА салбутамола и ДДБА салметерола и формотерола. Вскоре будут разрешены и другие ингаляционные ДДБА. Некоторые КДБА, такие как кленбутерол, влияют на физические возможности спортсменов, и их применение полностью запрещено как во время, так и вне соревнований в связи с анаболическими свойствами. Начиная с 2010 г. для ингаляционных салбутамола и салметерола больше не требуется разрешения на терапевтическое использование. С 1 января 2013 г. ингаляционный формотерол в максимальной дозе ≤ 54 мкг в сутки также разрешен к применению и не нуждается в оформлении разрешения на терапевтическое использование. Максимальная суточная терапевтическая доза салбутамола в ингаляциях составляет 1 600 мкг в сутки [148, 149]. Если салбутамола обнаруживается в моче в концентрации $> 1\,000$ нг / мл, это расценивается как применение с нетерапевтической целью, если только фармакокинетические исследования не

опровергнут этот вывод. Все β_2 -агонисты запрещены при пероральном и инъекционном путях введения.

Все глюкокортикостероиды запрещены при пероральном, внутривенном и внутримышечном путях введения. Разрешены ИГКС, пероральные и ингаляционные АЛР, кромоны и антагонисты мускариновых рецепторов. Эти лекарственные средства не влияют на физические возможности спортсменов и, следовательно, не требуют специального разрешения на их терапевтическое использование [150, 151].

История Международного олимпийского комитета и Международного антидопингового агентства описана в дополнительных материалах онлайн.

Литература

1. Weiler J.M., Bonini S., Coifman R. et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology work group report: exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1349–1358.
2. 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: 349–355.
3. Mannix E.T., Roberts M.A., Dukes H.J. et al. Airways hyperresponsiveness in high school athletes. *J. Asthma* 2004; 41: 567–574.
4. Parsons J.P., Kaeding C., Phillips G. et al. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39: 1487–1492.
5. Hallstrand T.S., Curtis J.R., Koepsell T.D. et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J. Pediatr.* 2002; 141: 343–349.
6. Becker J.M., Rogers J., Rossini G. et al. Asthma deaths during sports: report of a 7-year experience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 264–267.
7. Scollo M., Zanonato S., Ongaro R. et al. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1047–1050.
8. Carraro S., Corradi M., Zanonato S. et al. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes are increased in children with exercise-induced bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 764–770.
9. Hallstrand T.S., Moody M.W., Aitken M.L. et al. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 586–593.
10. Hallstrand T.S., Wurfel M.M., Lai Y. et al. Transglutaminase 2, a novel regulator of eicosanoid production in asthma revealed by genome-wide expression profiling of distinct asthma phenotypes. *PLoS One* 2010; 5: e8583.
11. Hallstrand T.S., Moody M.W., Wurfel M.M. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 679–686.
12. Mickleborough T.D., Lindley M.R., Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005; 37: 904–914.
13. Freed A.N., McCulloch S., Meyers T., Suzuki R. Neurokinins modulate hyperventilation-induced bronchoconstriction in canine peripheral airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1102–1108.
14. Hallstrand T.S., Debley J.S., Farin F.M., Henderson W.R. Jr. Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1092–1098.
15. Rundell K.W., Jenkinson D.M. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med.* 2002; 32: 583–600.
16. Rundell K.W. High levels of airborne ultrafine and fine particulate matter in indoor ice arenas. *Inhal. Toxicol.* 2003; 15: 237–250.
17. Rundell K.W. Pulmonary function decay in women ice hockey players: is there a relationship to ice rink air quality? *Inhal. Toxicol.* 2004; 16: 117–123.
18. 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: 405–410.
19. Rundell K.W., Spiering B.A., Baumann J.M., Evans T.M. Bronchoconstriction provoked by exercise in a high-particulate-matter environment is attenuated by montelukast. *Inhal. Toxicol.* 2005; 17: 99–105.
20. Sue-Chu M., Henriksen A.H., Bjermer L. Non-invasive evaluation of lower airway inflammation in hyper-responsive elite cross-country skiers and asthmatics. *Respir. Med.* 1999; 93: 719–725.
21. Sue-Chu M., Larsson L., Moen T. et al. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 626–632.
22. Helenius I.J., Ryttilä P., Metso T. et al. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998; 53: 346–352.
23. Agabiti N., Ancona C., Forastiere F. et al. Short term respiratory effects of acute exposure to chlorine due to a swimming pool accident. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 399–404.
24. Bernard A., Carbonnelle S., Dumont X., Nickmilder M. Infant swimming practice, pulmonary epithelium integrity, and the risk of allergic and respiratory diseases later in childhood. *Pediatrics* 2007; 119: 1095–1103.
25. Bernard A., Carbonnelle S., Michel O. et al. Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60: 385–394.
26. Helenius I., Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 444–452.
27. McCreanor J., Cullinan P., Nieuwenhuijsen M.J. et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2348–2358.
28. 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: 208–213.
29. Dickinson J.W., Whyte G.P., McConnell A.K. et al. Mid-expiratory flow versus FEV₁ measurements in the diagnosis of exercise induced asthma in elite athletes. *Thorax* 2006; 61: 111–114.
30. Holzer K., Anderson S.D., Douglass J. Exercise in elite summer athletes: challenges for diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 374–380.
31. Langdeau J.B., Day A., Turcotte H., Boulet L.P. Gender differences in the prevalence of airway hyperresponsive-

- ness and asthma in athletes. *Respir. Med.* 2009; 103: 401–406.
32. *Enright P.L., Beck K.C., Sherrill D.L.* Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 235–238.
 33. *Anderson S.D., Silverman M., Konig P., Godfrey S.* Exercise-induced asthma. *Br. J. Dis. Chest* 1975; 69: 1–39.
 34. *Cropp G.J.* The exercise bronchoprovocation test: standardization of procedures and evaluation of response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 64: 627–633.
 35. *Kattan M., Keens T.G., Mellis C.M., Levison H.* The response to exercise in normal and asthmatic children. *J. Pediatr.* 1978; 92: 718–721.
 36. *Song D.J., Woo C.H., Kang H. et al.* Applicability of interrupter resistance measurements for evaluation of exercise-induced bronchoconstriction in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41: 228–233.
 37. *Vilozni D., Bentur L., Efrati O. et al.* Exercise challenge test in 3–6 year old asthmatic children. *Chest* 2007; 132: 497–503.
 38. *Hofstra W.B., Sterk P.J., Neijens H.J. et al.* Prolonged recovery from exercise-induced asthma with increasing age in childhood. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 20: 177–183.
 39. *Anderson S.D.* Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138: 25S–30S.
 40. *Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al.* Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 309–329.
 41. *Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjermer L. et al.* Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes. Epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the joint task force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008; 63: 387–403.
 42. *Roca J., Whipp B.J., Agusti A.G.N. et al.* Clinical exercise testing with reference to lung diseases: Indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2662–2689.
 43. *Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al.* Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 53–83.
 44. *Anderson S.D., Pearlman D.S., Rundell K.W. et al.* Reproducibility of the airway response to an exercise protocol standardized for intensity, duration, and inspired air conditions, in subjects with symptoms suggestive of asthma. *Respir. Res.* 2010; 11: 120.
 45. *Custovic A., Arifhodzic N., Robinson A., Woodcock A.* Exercise testing revisited: the response to exercise in normal and atopic children. *Chest* 1994; 105: 1127–1132.
 46. *Godfrey S., Springer C., Bar-Yishay E., Avital A.* Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 659–668.
 47. *Haby M.M., Anderson S.D., Peat J.K. et al.* An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 43–49.
 48. *Haby M.M., Peat J.K., Mellis C.M. et al.* An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 729–736.
 49. *Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C. et al.* Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: S1–S47.
 50. *Anderson S.D., Brannan J.D.* Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2003; 24: 27–54.
 51. *Folgering H., Palange P., Anderson S.* Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications and protocols. *Eur. Respir. Mon.* 1997; 6: 51–71.
 52. *Freed A.N., Anderson S.D.* Exercise-induced bronchoconstriction: human models. In: Kay A.B., ed. *Allergy & allergic diseases*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2008. 806–820.
 53. *Anderson S.D., Daviskas E., Schoeffel R.E., Unger S.F.* Prevention of severe exercise-induced asthma with hot humid air. *Lancet* 1979; 2: 629.
 54. *Bar-Or O., Neuman I., Dotan R.* Effects of dry and humid climates on exercise-induced asthma in children and preadolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1977; 60: 163–168.
 55. *Chen W.Y., Horton D.J.* Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration* 1977; 34: 305–313.
 56. *Fitch K.D., Morton A.R.* Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Br. Med. J.* 1971; 4: 577–581.
 57. *Noviski N., Bar-Yishay E., Gur I., Godfrey S.* Exercise intensity determines and climatic conditions modify the severity of exercise-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 592–594.
 58. *Silverman M., Anderson S.D.* Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch. Dis. Child.* 1972; 47: 882–889.
 59. *Strauss R.H., McFadden E.R. Jr, Ingram R.H. Jr et al.* Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J. Clin. Invest.* 1978; 61: 433–440.
 60. *Strauss R.H., McFadden E.R. Jr, Ingram R.H. Jr, Jaeger J.J.* Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297: 743–747.
 61. *Anderson S.D., Schoeffel R.E.* Respiratory heat and water loss during exercise in patients with asthma: effect of repeated exercise challenge. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63: 472–480.
 62. *Edmunds A.T., Tooley M., Godfrey S.* The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to the severity of exercise. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117: 247–254.
 63. *Schnall R.P., Landau L.I.* Protective effects of repeated short sprints in exercise-induced asthma. *Thorax* 1980; 35: 828–832.
 64. *Anderson S.D., Schoeffel R.E., Follet R. et al.* Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63: 459–471.
 65. *Kivity S., Souhrada J.F.* Hyperpnea: the common stimulus for bronchospasm in asthma during exercise and voluntary isocapnic hyperpnea. *Respiration* 1980; 40: 169–177.
 66. *Kivity S., Souhrada J.F., Melzer E.* A dose-response-like relationship between minute ventilation and exercise-induced bronchoconstriction in young asthmatic patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61: 342–346.
 67. *McFadden E.R. Jr, Stearns D.R., Ingram R.H. Jr, Leith D.E.* Relative contributions of hypocarbia and hyperpnea as mechanisms in postexercise asthma. *J. Appl. Physiol.* 1977; 42: 22–27.

68. *Anderson S.D., Lambert S., Brannan J.D. et al.* Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33: 893–900.
69. *Davies C.T.* Limitations to the prediction of maximum oxygen intake from cardiac frequency measurements. *J. Appl. Physiol.* 1968; 24: 700–706.
70. *Carlsen K.H., Engh G., Mork M.* Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir. Med.* 2000; 94: 750–755.
71. *Weiler J.M., Nathan R.A., Rupp N.T. et al.* Effect of fluticasone / salmeterol administered via a single device on exercise-induced bronchospasm in patients with persistent asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94: 65–72.
72. *Anderson S.D., Rodwell L.T., Du Toit J., Young I.H.* Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise-induced asthma. *Chest* 1991; 100: 1254–1260.
73. *Woolley M., Anderson S.D., Quigley B.M.* Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise-induced asthma. *Chest* 1990; 97: 39–45.
74. *Wilson B.A., Bar-Or O., O'Byrne P.M.* The effects of indomethacin on refractoriness following exercise both with and without a bronchoconstrictor response. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 2174–2178.
75. *Henriksen J.M.* Exercise-induced bronchoconstriction: seasonal variation in children with asthma and in those with rhinitis. *Allergy* 1986; 41: 499–506.
76. *Karjalainen J., Lindqvist A., Laitinen L.A.* Seasonal variability of exercise-induced asthma especially outdoors: effect of birch pollen allergy. *Clin. Exp. Allergy* 1989; 19: 273–278.
77. *Mussaffi H., Springer C., Godfrey S.* Increased bronchial responsiveness to exercise and histamine after allergen challenge in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77: 48–52.
78. *Anderson S.D., Charlton B., Weiler J.M. et al.* Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir. Res.* 2009; 10: 4.
79. *Brannan J.D., Anderson S.D., Perry C.P. et al.* The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5 %) saline. *Respir. Res.* 2005; 6: 144.
80. *Brannan J.D., Koskela H., Anderson S.D., Chew N.* Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1120–1126.
81. *Holzer K., Anderson S.D., Chan H.K., Douglass J.* Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 534–537.
82. *Hurwitz K.M., Argyros G.J., Roach J.M. et al.* Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest* 1995; 108: 1240–1245.
83. *Kersten E.T., Driessen J.M., van der Berg J.D., Thio B.J.* Mannitol and exercise challenge tests in asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44: 655–661.
84. *Lombardi E., Morgan W.J., Wright A.L. et al.* Cold air challenge at age 6 and subsequent incidence of asthma: a longitudinal study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1863–1869.
85. *Mannix E.T., Manfredi F., Farber M.O.* A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999; 115: 649–653.
86. *Riedler J., Gamper A., Eder W., Oberfeld G.* Prevalence of bronchial hyperresponsiveness to 4.5 % saline and its relation to asthma and allergy symptoms in Austrian children. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 355–360.
87. *Riedler J., Reade T., Dalton M. et al.* Hypertonic saline challenge in an epidemiologic survey of asthma in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1632–1639.
88. *Rundell K.W., Anderson S.D., Spiering B.A., Judelson D.A.* Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 2004; 125: 909–915.
89. *Ram F.S., Robinson S.M., Black P.N., Picot J.* Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; CD001116.
90. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: S94–S138.
91. *Carlsen K.H., Anderson S.D., Bjerner L. et al.* Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008; 63: 492–505.
92. *Tan R.A., Spector S.L.* Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 226–235; quiz 235–227, 297.
93. *Dryden D.M., Spooner C.H., Stickland M.K. et al.* Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep)* 2010; (189): 1–154, v–vi.
94. *Hancox R.J., Subbarao P., Kamada D. et al.* Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1068–1070.
95. *Weinberger M.* Long-acting beta-agonists and exercise. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 251–253.
96. *Nelson J.A., Strauss L., Skowronski M. et al.* Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 141–146.
97. *Ramage L., Lipworth B.J., Ingram C.G. et al.* Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir. Med.* 1994; 88: 363–368.
98. *Simons F.E., Gerstner T.V., Cheang M.S.* Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997; 99: 655–659.
99. *Davis B.E., Reid J.K., Cockcroft D.W.* Formoterol thrice weekly does not result in the development of tolerance to bronchoprotection. *Can. Respir. J.* 2003; 10: 23–26.
100. *Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. et al.* The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15–26.
101. *Salpeter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M., Salpeter E.E.* Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 904–912.
102. *Lemanske R.F. Jr, Sorkness C.A., Mauger E.A. et al.* Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2001; 285: 2594–2603.
103. *Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V. et al.* Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with

- inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2001; 285: 2583–2593.
104. Koh M.S., Tee A., Lasserson T.J., Irving L.B. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; CD002739.
 105. Duong M., Subbarao P., Adelroth E. et al. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. *Chest* 2008; 133: 404–411.
 106. Helenius I., Lumme A., Hahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med.* 2005; 35: 565–574.
 107. Subbarao P., Duong M., Adelroth E. et al. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1008–1013.
 108. Kippelen P., Larsson J., Anderson S.D. et al. Acute effects of beclomethasone on hyperpnea-induced bronchoconstriction. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2010; 42: 273–280.
 109. Sue-Chu M., Karjalainen E.M., Laitinen A. et al. Placebo-controlled study of inhaled budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration* 2000; 67: 417–425.
 110. Edelman J.M., Turpin J.A., Bronsky E.A. et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction: a randomized, double-blind trial. *Exercise Study Group. Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 97–104.
 111. Pearlman D.S., van Adelsberg J., Philip G. et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 98–104.
 112. Philip G., Pearlman D.S., Villaran C. et al. Reiss TF. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2007; 132: 875–883.
 113. Rundell K.W., Spiering B.A., Baumann J.M., Evans T.M. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br. J. Sports Med.* 2005; 39: 232–236.
 114. Kelly K., Spooner C.H., Rowe B.H. Nedocromil sodium vs. sodium cromoglycate for preventing exercise-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; CD002731.
 115. Spooner C.H., Spooner G.R., Rowe B.H. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; CD002307.
 116. Baki A., Orhan F. The effect of loratadine in exercise-induced asthma. *Arch. Dis. Child* 2002; 86: 38–39.
 117. Manjra A.I., Nel H., Maharaj B. Effect of desloratadine on patients with allergic rhinitis and exercise-induced bronchoconstriction: a placebo controlled study. *J. Asthma* 2009; 46: 156–159.
 118. Anderson S.D., Brannan J.D. Exercise-induced asthma: is there still a case for histamine? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 771–773.
 119. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Bachert C. et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Allergy* 2003; 58: 192–197.
 120. McKenzie D.C., McLuckie S.L., Stirling D.R. The protective effects of continuous and interval exercise in athletes with exercise-induced asthma. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1994; 26: 951–956.
 121. Rundell K.W., Spiering B.A., Judelson D.A., Wilson M.H. Bronchoconstriction during cross-country skiing: is there really a refractory period? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35: 18–26.
 122. Stickland M.K., Rowe B.H., Spooner C.H. et al. Effect of warm-up exercise on exercise-induced bronchoconstriction. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2012; 44: 389–391.
 123. Shturman-Ellstein R., Zeballos R.J., Buckley J.M., Souhrada J.F. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 65–73.
 124. Schachter E.N., Lach E., Lee M. The protective effect of a cold weather mask on exercised-induced asthma. *Ann. Allergy* 1981; 46: 12–16.
 125. Beuther D.A., Martin R.J. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest* 2006; 129: 1188–1193.
 126. Mickleborough T.D. A nutritional approach to managing exercise-induced asthma. *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2008; 36: 135–144.
 127. Mickleborough T.D., Fogarty A. Dietary sodium intake and asthma: an epidemiological and clinical review. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 1616–1624.
 128. Mickleborough T.D., Lindley M.R. Diet and exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2006; 130: 623–624, author reply 624.
 129. Tecklenburg S.L., Mickleborough T.D., Fly A.D. et al. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir. Med.* 2007; 101: 1770–1778.
 130. Gotshall R.W., Mickleborough T.D., Cordain L. Dietary salt restriction improves pulmonary function in exercise-induced asthma. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32: 1815–1819.
 131. Mickleborough T.D., Lindley M.R., Ionescu A.A., Fly A.D. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* 2006; 129: 39–49.
 132. Neuman I., Nahum H., Ben-Amotz A. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy* 2000; 55: 1184–1189.
 133. Arm J.P., Horton C.E., Mencia-Huerta J.M. et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 43: 84–92.
 134. Mickleborough T.D., Murray R.L., Ionescu A.A., Lindley M.R. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1181–1189.
 135. Sadeh J., Israel E. Airway narrowing in athletes: a different kettle of fish? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1146–1147.
 136. Erhola M., Makinen R., Koskela K. et al. The asthma programme of Finland: an evaluation survey in primary health care. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2003; 7: 592–598.
 137. 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: 629–632.
 138. Dickinson J.W., Whyte G.P., McConnell A.K., Harries M.G. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br. J. Sports Med.* 2006; 40: 179–182.
 139. Holzer K., Brukner P. Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clin. J. Sport Med.* 2004; 14: 134–138.

140. *Boss L.P., Wheeler L.S., Williams P.V. et al.* Population-based screening or case detection for asthma: are we ready? *J. Asthma* 2003; 40: 335–342.
141. *Yawn B.P.* Asthma screening, case identification and treatment in school-based programs. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12: 23–27.
142. *Gerald L.B., Sockrider M.M., Grad R. et al.* An official ATS workshop report: issues in screening for asthma in children. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 133–141.
143. *Wilber R.L., Rundell K.W., Szmedra L. et al.* Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32: 732–737.
144. *Schwartz L.B., Delgado L., Craig T. et al.* Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008; 63: 953–961.
145. *Elston J., Stein K.* Public health implications of establishing a national programme to screen young athletes in the UK. *Br. J. Sports Med.* 2011; 45: 576–582.
146. *Rundell K.W., Wilber R.L., Szmedra L. et al.* Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32: 309–316.
147. *Rupp N.T., Brudno D.S., Guill M.F.* The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann. Allergy* 1993; 70:339–342.
148. *Schweizer C., Saugy M., Kamber M.* Doping test reveals high concentrations of salbutamol in a Swiss track and field athlete. *Clin. J. Sport Med.* 2004; 14: 312–315.
149. *van Baak M.A., de Hon O.M., Hartgens F., Kuipers H.* Inhaled salbutamol and endurance cycling performance in non-asthmatic athletes. *Int. J. Sports Med.* 2004; 25: 533–538.
150. *Rundell K.W., Spiering B.A., Baumann J.M., Evans T.M.* Montelukast has no ergogenic effect on cycle ergometry in cold temperature. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36: 1847–1851.

Поступила 12.08.13
УДК 616.233-007.274-07-08