

Бронхиальная астма физического напряжения: проблемы профилактики и требования WADA

Лариса Гунина

АННОТАЦИЯ

В статье показано, что бронхиальная астма физического напряжения, возникновение которой хотя и непосредственно связано профессиональной деятельностью спортсменов, имеет в своей основе нарушения морфологических, иммунных и биохимических механизмов, а также четкие диагностические критерии. Освещены современные педагогические, организационные и фармакологические методологии профилактики бронхоспазма, который и обуславливает тяжесть состояния спортсменов и невозможность дальнейших физических нагрузок. Проанализированы возможности использования различных лекарственных средств с учетом того, что многие из них относятся на сегодня к запрещенным Всемирным антидопинговым агентством препаратам.

Ключевые слова: спорт, физические нагрузки, бронхиальная астма физического напряжения, бронхоспазм, диагностика, профилактика.

SUMMARY

The paper shows that exercise-induced bronchial asthma, even when induced directly by professional activity of an athlete, has in its basis the violation of the morphological, immunological and biochemical mechanisms, as well as has clear diagnostic criteria. The modern pedagogical, organizational and pharmacological methodologies are highlighted for prevention of bronchospasm, which determines the severity of athlete's condition and makes impossible further physical activity. The potential for the use of various drugs was analyzed in view of the fact that many of them are today included in the World Anti-Doping Agency list of prohibited substances.

Keywords: sport, physical loads, exercise-induced bronchial asthma, bronchospasm, diagnostics, prevention.

Постановка проблемы. Бронхиальная астма, проявления которой возникают вследствие длительного воздействия интенсивных физических нагрузок, имеет ряд названий и обозначается разными авторами как бронхиальная астма физического напряжения (чаще всего), астма физического усилия, бессимптомная астма, постнагрузочный бронхоспазм, бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, бронхоспазм после физического усилия [7].

Использование самых современных иммунологических и инструментальных методов исследования позволяет сделать вывод, что физическая нагрузка является одним из важнейших неиммунологических и нефармакологических стимулов, которые приводят к развитию острого спазма дыхательных путей у больных с бронхиальной астмой. Астма физического усилия – это одно из проявлений гиперчувствительности дыхательных путей, а не особая форма астмы [47.]. По мнению ряда исследователей, понятие «бронхиальная астма физической нагрузки» подразумевает развитие постнагрузочного бронхоспазма у больных atopической бронхиальной астмой [33]. Это мнение за последнее десятилетие нашло отражение в основополагающих клинических материалах [1, 2, 6, 18].

Признаки астмы физического напряжения (АФН) достаточно хорошо выявляются с помощью сбора анамнеза и объективного обследования во время проведения функциональных нагрузочных тестов [9, 34]. После физической нагрузки (бег, тестирование на велоэргометре или степ–тесте) в течение 6 мин у части больных с бронхиальной астмой отмечается бронхоспазм, остро развившийся через 2, 5 или 10 мин. Наступившая обструкция дыхательных путей обычно ощущается пациентом как удушье и легко регистрируется с помощью функциональных тестов, отражающих скоростные изменения выдыхаемого потока воздуха – пиковая скорость выдоха, максимальная объемная скорость, объем форсированного выдоха за одну секунду или полсекунды ($ОФВ_1$ и $ОФВ_{0,5}$ соответственно) [48]. В течение первых нескольких минут нагрузки отмечается фаза расширения бронхов, которая в конце нагрузочной пробы сменяется бронхоспазмом. Большин-

ство больных с тяжелой формой бронхиальной астмы уже через 3–4 мин нагрузки вынуждены прервать проведение пробы из-за быстро наступившего бронхоспазма. На протяжении последующих 30–60 мин бронхоспазм проходит. В этот период спортсмен рефрактен к физической нагрузке, и только после его окончания повторная нагрузка вновь приводит к развитию обратимого, но значительно менее выраженного бронхоспазма [22]. Снижение $ОФВ_1$ по сравнению с донагрузочным более чем на 15 % обычно указывает на наличие ЕА. По данным ряда исследований, показатель $ОФВ_{0,5}$ описывает бронхоконстрикцию лучше, чем $ОФВ_1$, и лучше коррелирует со степенью выраженности клинических симптомов бронхиальной астмы [7]. Снижение $ОФВ_{0,5}$ на 13 % по сравнению с донагрузочным значением является достоверным клиническим параметром наличия астмы физического напряжения [45].

Патогенез и частота встречаемости астмы физического напряжения. Под астмой физического напряжения (АФН) понимают острый, обычно произвольно проходящий временный спазм дыхательных путей, наступающий во время интенсивной физической нагрузки или через несколько минут после нее [7, 18]. Несмотря на то что в мире распространены и параллельно используются термины ЕА и ЕВ, их следует четко различать:

- ЕВ – бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (англ. exercise-induced bronchospasm) – бронхообструкция и спазм, возникающие в ответ на физическую нагрузку у человека с нормальной функцией легких в покое;
- ЕА – астма физического напряжения (англ. exercise-induced asthma) – затруднение дыхания у спортсменов с астмой во время и после физнагрузки [2].

По данным литературы, частота АФН варьирует от 30 до 90 % в зависимости от применяемых критериев определения болезни и исследования [26]. АФН наблюдается у 90 % пациентов, страдающих астмой, и у 35–40 % неастматиков, имеющих те или иные проявления аллергии [36]. Среди спортсменов частота распространенности ЕА колеблется от 6 до 13 %, причем, эта патология достаточно

часто в течение длительного времени остается невыявленной, что является одной из причин внешне немотивированного снижения аэробной работоспособности. Приблизительно 9 % спортсменов с EIA не имеют никаких клинических признаков этого заболевания или даже аллергии [15].

Патогенез обратимой обструкции при астме физического усилия, несмотря на интенсивное изучение, остается не до конца уточненным [23]. Одним из основных пусковых механизмов АФН является охлаждение слизистой дыхательных путей вследствие гипервентиляции, обусловленной физической нагрузкой (так называемая респираторная потеря тепла). Охлаждение дыхательных путей – это один из основных пусковых механизмов АФН, так как даже одна гипервентиляция без физической нагрузки, вызывающая снижение температуры слизистой, может привести к бронхоспазму [45]. При одинаковом качестве вдыхаемого воздуха бег, при котором нагрузка существенно выше, может вызвать более тяжелый астматический приступ, чем ходьба. Механизм, по которому физическая нагрузка вызывает острый приступ астмы, связан с температурными изменениями, способствующими усилению перехода в дыхательных путях тепла и воды от слизистой оболочки к вдыхаемому воздуху до его поступления в альвеолы [3, 23]. Усиление вентиляции и охлаждение, а, следовательно, и большая сухость вдыхаемого воздуха, значительное снижение температуры в дыхательных путях во время физической нагрузки в неблагоприятных климатических условиях, в которых она осуществляется, усиливают обструкцию дыхательных путей [20]. В противоположность этому вдыхание холодного воздуха при физической нагрузке заметно усиливает реакцию дыхательных путей, а горячий влажный воздух может смягчить или даже купировать приступ АФН [42].

Высушивание слизистой оболочки дыхательных путей за счет респираторной потери воды приводит к повышению осмолярности на поверхности слизистой. Это, в свою очередь, ведет к дегрануляции тучных клеток и раздражению ирритантных рецепторов слизистой оболочки дыхательных путей [29]. Существенное значение в патогенезе АФН придается и наличию хронического аллергического воспаления слизистой дыхательных путей.

Развитие бронхиальной гиперреактивности и постнагрузочного бронхоспазма связывают также с медиаторами, высвобождаемыми из иммунокомпетентных клеток в аллерги-

ческой реакции немедленного типа (гистамин, брадикинин, фактор активации тромбоцитов) в результате их неспецифической стимуляции [40]. Продукты метаболизма арахидоновой кислоты имеют существенное значение в развитии АФН. Для бронхиальной астмы характерно множество химических медиаторов воспаления, однако ключевую роль играют цистеиновые лейкотриены, которые являются не только мощными бронхоконстрикторами, но и участвуют в повышении проницаемости сосудов и гиперсекреции слизи, высвобождении нейротоксинов, влияют на активацию эозинофилов, гипертрофию гладкой мускулатуры бронхов и депозицию коллагена [14]. Блокада лейкотриеновых рецепторов приводит к значительному уменьшению постнагрузочного бронхоспазма [27]. Физические усилия увеличивают продукцию лейкотриенов, в том числе лейкотриенов C₄, D₄ и E₄, играющих значительную роль в формировании бронхоспазма. Даже у здоровых людей после значительной физической нагрузки происходит активация генов ALOX₅ и ALOX₅ AP, кодирующих 5-липоксигеназу, 5-липоксигеназактивирующий протеин (FLAP), р38 митогенактивируемую протеинкиназу (MAPK). Физическое усилие влияет на активность факторов транскрипции, таких, как ядерный фактор NF-κB, активаторный протеин-1, а также на образование ряда цитокинов и хемокинов, участвующих в формировании аллергического воспаления [6, 19, 43].

Спадению узких дыхательных путей в обычных условиях препятствует легочный сурфактант [17]. Воспаление, сопровождающееся пропотеванием плазменных белков в просвет дыхательных путей, приводит к потере сурфактантом части этих свойств, особенно в условиях понижения температуры слизистой оболочки бронхов во время физических упражнений или в холодное время года у больных с АФН [27].

Для понимания механизма бронхоспазма, возникающего при АФН, представляется интересным сообщение группы японских исследователей, изучавших состояние адrenoцепторного аппарата клеток у больных с бронхиальной астмой и установивших, что при наличии АФН имеет место несоответствие между концентрацией адреналина во время физической нагрузки и количеством рецепторов, способных воспринять этот медиатор [25].

Таким образом, становится понятным, что патогенез АФН является многофакторным и зависит прежде всего от баланса гуморальных и нервных механизмов регуляции тону-

сального дерева. Несмотря на имеющиеся противоречия и неуточненный до конца патогенез заболевания, следует признать правомочность следующего суждения: у больных АФН астма возникла не вследствие физической нагрузки, и физическая нагрузка у спортсменов не является единственным провоцирующим фактором развития бронхоспазма как основного проявления АФН. Реакция на физическую нагрузку есть лишь проявление сформировавшейся гиперреактивности бронхов, присущей любой форме бронхиальной астмы [28].

Бронхиальная астма, вызванная физической нагрузкой, интересует врачей и спортивных врачей, в частности, с тех пор, как John Floyer установил, что все физические усилия вызывают у больных-астматиков укорочение дыхания [7]. В течение некоторого времени высказывалось мнение о существовании АФН как самостоятельного клинко-патогенетического варианта бронхиальной астмы, т.е. предполагали, что существует часть больных, у которых заболевание развивается в результате физической нагрузки. Однако тщательные исследования показали, что физическая нагрузка при бронхиальной астме является не единственным триггером даже у лиц с предполагаемой АФН [11]. Может отличаться и степень выраженности бронхиальной гиперреактивности на физическую нагрузку, но у подавляющего большинства спортсменов с бронхиальной астмой она индуцирует приступ. Использование самых современных иммунологических и инструментальных методов исследования позволяют однозначно прийти к выводу, что физическая нагрузка является одним из важнейших неиммунологических и нефармакологических стимулов, которые приводят к развитию острого спазма дыхательных путей. Следует думать, что астма физического усилия – это одно из проявлений гиперчувствительности дыхательных путей, а не особая форма бронхиальной астмы [21].

Не выступая этиологическим фактором формирования хронического воспалительного процесса, каковым является бронхиальная астма, физическая нагрузка, тем не менее, часто провоцирует приступы и регистрируется как триггер обострения у 60–90 % больных. Не вызывает сомнений и тот факт, что гиперчувствительность бронхов, в том числе и после физической нагрузки, не обязательно сочетается с наличием хронического воспаления и по результатам эпидемиологических исследований выявляется чаще, чем бронхиальная астма [11].

По программе ISAAC кашель во время или после бега рассматривается как скрининговый фактор бронхиальной гиперчувствительности [24]. Тест с физической нагрузкой сам по себе не может служить критерием диагноза бронхиальной астмы, однако в сочетании с клиническими симптомами и наличием атопического статуса является очень информативным. Исследования по программе ISAAC, проведенные в Нигерии и Португалии, показали, что у 11–13 % школьников определяется положительный тест с физической нагрузкой, однако лишь 9 % из них имеют клинические симптомы бронхиальной астмы [13, 32]. Согласно данным, полученным в Украине по программе ISAAC, астма физической нагрузки регистрируется у 8,5 % детей в популяции [4].

Разные виды физической нагрузки неодинаково стимулируют постнагрузочный бронхоспазм. Наиболее часто он развивается у бегунов, велосипедистов, очень редко – у пловцов, и длительность нагрузки в данной ситуации более значима, чем ее интенсивность. Для скрининга на наличие постнагрузочного бронхоспазма общепринятым стандартным тестом физической нагрузки является 6–8-минутный бег на тредмиле или 6–10 мин велоэргометрии (с постоянной нагрузкой из расчета 1,5 Вт·кг⁻¹ массы тела). До начала исследования пациенты находятся в покое не менее 20 мин при температуре 20–25 °С и относительной влажности воздуха в помещении меньше 50 %. Определяют базовые показатели функции внешнего дыхания, затем производят нагрузку на велоэргометре в течение 10 мин по расчетным показателям, до достижения частоты сердечных сокращений 160 уд·мин⁻¹ у юных и 180 уд·мин⁻¹ – у взрослых спортсменов. Через 5 и 10 мин после окончания нагрузки снова определяют параметры функции внешнего дыхания. Выраженное спазмирование бронхов у детей наблюдается через 2–3 мин, у взрослых достигает максимума через 5–10 мин [49]. При наличии постнагрузочного бронхоспазма увеличивается не только резистентность дыхательных путей, но возрастают также остаточный объем и функциональная остаточная емкость, изменяется кривая поток–объем. Физическая нагрузка у части спортсменов с АФН вызывает двухфазную реакцию: раннюю – через 3–5 мин и позднюю – через 3–6 ч, о чем следует предупредить обследуемого взрослого спортсмена или родителей, если спортсмен юный. Постнагрузочный бронхоспазм может контролироваться также с помощью пикфлоуметрии до и после свободного бега в течение 6 мин [37].

Степень гиперчувствительности дыхательных путей, в том числе к физической нагрузке, отражает необходимость применения лекарственной терапии и может использоваться для ее контроля. Тест с физической нагрузкой имеет также прогностическое значение [38].

Профилактика АФН: разрешенные и запрещенные в спорте препараты. Согласно мнению зарубежных и отечественных специалистов, АФН не должна являться противопоказанием для занятий всеми видами спорта, т.е. нельзя лишать спортсменов привычной физической нагрузки, но при этом необходимо ее дозирование и контроль; среди видов спорта предпочтительнее всего плавание. Однако таким лицам необходимо систематически проводить профилактические мероприятия, направленные на возникновение постнагрузочного бронхоспазма, которые должны включать в себя обучение спортсменов, нефармакологические методы улучшения функционального состояния дыхательной системы и применение лекарственных препаратов [39].

Обучение спортсменов, особенно юных, и их родителей является начальным компонентом эффективного лечения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. К нефармакологическим методам профилактики АФН относятся длительное разогревание, кондиционирование воздуха, использование маски, а также ограничение (перед нагрузкой) объема принимаемой пищи и исключение продуктов, являющихся потенциальными аллергенами [9, 46].

Период энергичного разогревания в течение 30–60 мин может эффективно создать субмаксимальный бронхоспазм, за которым следу-

ет рефрактерный период длительностью от 2 до 4 ч. Серии разминочных упражнений длительностью 30 с спортсменам с клиническими проявлениями бронхоспазма позволяют достичь относительной невосприимчивости собственно к АФН и участвовать в соревновательной деятельности, не провоцируя приступов [16].

Большое значение в профилактике и лечении бронхоспазма, опосредованного физическими нагрузками, придается также фармакологическим средствам, обобщенным нами в таблице 1. Однако нужно помнить, что все β_2 -агонисты, включая оба оптических изомера D- и L-, являются запрещенными в спорте субстанциями.

Наличие сальбутамола в моче в концентрации, превышающей 100 нг · мл⁻¹, или формотерола в концентрации, превышающей 40 нг · мл⁻¹, не будет считаться терапевтическим использованием, а будет означать положительный результат теста на допинг [35].

Проведение базисной терапии, принятой при бронхиальной астме, сопровождается снижением реакции бронхов на физическую нагрузку. В этом плане также хорошо зарекомендовали себя β -адренергические препараты, а также натрия кромогликат (интал), который ингибирует дегрануляцию тучных клеток легких и задерживает высвобождение из них биологически активных медиаторных веществ, способствующих возникновению бронхоспазма, прежде всего, брадикинина, гистамина, лейкотриенов. Натрия кромогликат и натрия недокромил предупреждают постнагрузочный бронхоспазм, как и большинство приступов бронхиальной астмы, вызванных нефармакологическими провокаторами, к которым относится и АФН [4].

ТАБЛИЦА 1 – Традиционные лекарственные средства, применяемые при постнагрузочном бронхоспазме

Препарат	Однократно, доза	Способ применения	Время (до начала тренировки)
β_2 -агонисты* (фенотерол, орципrenalин, пирбутерол, сальбутамол ¹ , тербуталин, формотерол ² , сальметерол ³)	1–2 дозы	Ингаляционно	5–10 мин
Натрия кромогликат (интал)	1 доза	Ингаляционно	10–20 мин
Дитек, ИнталПлюс	2 дозы	Ингаляционно	10–20 мин
M-холиноблокаторы (атропин, ипратропия бромид)	2–4 дозы	Ингаляционно	10–20 мин
Теофиллин	15–25 мг·кг ⁻¹	Перорально	1 ч
β -адренергические препараты ⁴	Различная	Перорально	1 ч

Примечания: * – относится к запрещенным WADA, поэтому требуется терапевтическое разрешение на их применение (TUE); ¹ – сальбутамол при ингаляционном применении не запрещен в суточной дозе, не превышающей 1600 мкг; ² – формотерол не запрещен при ингаляционном применении в суточной дозе, не превышающей 54 мкг; ³ – запрещены избирательно по видам спорта и периодам подготовки [35].

Короткодействующие β_2 -агонисты обеспечивают защиту у 80–95 % спортсменов с АФН при незначительных побочных эффектах, М-холинблокаторы – у 50–70 %. Эти препараты долгие годы рассматривались как терапия первой линии. Показано протективное действие салметерола и формотерола при физической нагрузке в течение 9–12 ч, салбутамола – в течение 0,5–2,5 ч. Характерно, что при длительном применении β_2 -агонистов бронхопротективный эффект при введении метахолина и физической нагрузке снижается. На бронхоконстрикцию, индуцированную физической нагрузкой, дозозависимо влияют также ингаляционные кортикостероиды – будесонид, фликсотид, ингакорт [28]. К счастью, пока в Запрещенный список не попали фармакологические препараты на основе глюкокортикостероидов при ингаляционном способе введения [35].

Однако наиболее высокой эффективностью в плане профилактики и лечения АФН обладают модификаторы синтеза лейкотриенов. На сегодня имеются три группы препаратов, способных влиять на синтез лейкотриенов: ингибиторы активности 5-липоксигеназы, ингибиторы 5-липоксигеназа-активирующего протеина и антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Наиболее широкое клиническое применение нашли антагонисты (модификаторы) лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст) и ингибитор биосинтеза лейкотриенов zileuton. В процессе проведения антилейкотриеновой терапии быстрое клиническое улучшение наблюдается у больных АФН любой степени тяжести на фоне одновременной нормализации функциональных параметров внешнего дыхания [10].

Антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст и монтелукаст) предотвращают приступы АФН, подавляя синтез сульфопептидных лейкотриенов. При приеме антилейкотриеновых препаратов у больных снижается потребность в β_2 -агонистах [12]. Кроме того, показано, что при АФН антилейкотриеновые препараты более эффективны, чем кромоны (бронхопротективный эффект последних при провокационном тесте физической нагрузкой длится 2 ч) или запрещенные в спорте β_2 -агонисты [13].

В настоящее время обсуждаются режимы назначения модификаторов лейкотриенов в качестве монотерапии АФН. Поскольку эти препараты, в отличие от β_2 -агонистов пролонгированного действия (сальметерол, формотерол), обладают противовоспалительными свойствами, их применение в случае легкого течения АФН представляется перспективным.

Это особенно важно для применения у юных спортсменов с постнагрузочным бронхоспазмом, когда не следует спешить назначать гормональные препараты [41]. Пероральный прием модификаторов лейкотриенов способствует достижению высокого уровня комплаенса (качества жизни). В сравнении с кортикостероидами эти препараты обладают такими преимуществами, как безопасность и гибкий режим применения (один или два раза в сутки) [44].

Для использования при АФН у юных спортсменов (старше 6 лет) разрешены пока только монтелукаст (сингуляр, «Merck») в виде жевательной резинки по 4 мг и зафирлукаст (аколат, «Astra Zeneca»). Было обнаружено, что применение этих препаратов позволяет уменьшить интенсивность симптомов АФН и улучшить переносимость физической нагрузки при приеме даже однократной дозы [12].

Однако следует помнить, что эти высокоспецифичные и эффективные препараты активно уменьшают проявления бронхоспазма только у 65–67 % спортсменов. Степень эффективности антилейкотриенового препарата у спортсмена с АФН можно предсказать через 2–3 недели от начала терапии, хотя у большинства астматиков наблюдается достоверное повышение пиковой скорости выдоха уже на 3–4-й день приема препарата. Механизм резистентности к модификаторам лейкотриенов пока не установлен [31].

При бронхоспазме, связанном с физическими нагрузками, могут использоваться также антагонисты кальция, антихолинэргические препараты типа ипратропия бромид, β -адреноблокаторы типа празозина и даже ингаляции диуретиков. Обнадеживающие результаты для предупреждения возникновения бронхоспазма были получены при ингаляционном использовании фуросемида [27]. Оказалось, что фуросемид достаточно хорошо защищает бронхиальное дерево от провоцирующего действия физической нагрузки, ингаляций дистиллированной воды и антигенов. Действие фуросемида объясняется действием не на K^+ - Na^+ -клеточный механизм, а влиянием на повышение локального синтеза простагландина E_2 , обладающего вазо- и бронходилатирующим эффектом. В этом аспекте нужно подчеркнуть, что применение диуретиков (этакриновой кислоты, фуросемида, индапамида, спиронолактона, хлортиазида и др.) запрещено как в соревновательный период, так и вне его, и выявление использования β_2 -агонистов (например, салбутамол, катин, формотерол) в любой концентрации совместно с диуретика-

ми будет рассматриваться как положительный результат анализа на запрещенные вещества, если только у спортсмена не будет разрешения на терапевтическое использование диуретиков (например, при дисфункции почек, гипертонической болезни и др.) [35].

В определенной степени ослабляют постнагрузочный бронхоспазм и антигистаминные препараты (азеластин, лоратадин, дезлоратадин, хлорфенирамин, цетиризин, кетотифен, дексофенадин и др.), к счастью, к запрещенным не относящиеся.

Достаточно перспективный путь в лечении и профилактике постнагрузочного бронхоспазма – использование метаболитов [30]. Медикаментозная коррекция метаболических нарушений может привести к формированию толерантности к физической нагрузке у спортсменов с бронхиальной астмой. Медикаментозная коррекция метаболических нарушений может сопровождаться формированием толерантности к физической нагрузке при бронхиальной астме. В частности, речь может идти о левокарнитине (L-карнитине), который является активным метаболитом и существенно влияет на биоэнергетические процессы, а также играет жизненно важную роль в обеспечении физиологических функций организма и поддержании здоровья [8], почему и рассматривается в настоящее время как метаболический полипротектор. Любая физическая нагрузка выполняется с затратами энергии. Единственным источником энергии для мышечного сокращения служит аденозинтрифосфат (АТФ). Именно карнитин принимает непосредственное участие в катаболизме липидов, обеспечивая его начальные этапы – перенос длинноцепочечных жирных кислот в виде сложных эфиров из цитоплазмы через наружную и внутреннюю митохондриальные мембраны в матрикс митохондрий. Поскольку энергетические возможности организма являются одним из наиболее важных факторов, лимитирующих его физическую работоспособность, коррекция метаболической цепочки образования энергии может оказаться весьма перспективной для профилактики бронхоспазма при АФН [5].

Таким образом, наличие бронхиальной астмы физического усилия не является абсолютным противопоказанием к занятиям спортом и при наличии медикаментозного контроля над ее проявлениями с учетом принципов WADA относительно применения запрещенных субстанций при наличии терапевтического разрешения дает возможность достигать успехов в спорте.

■ Литература

1. Баранов А. А. Аллергология и иммунология / А. А. Баранов, Р. М. Хайтов. — М., 2011. — 267 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2007 / под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Изд. дом «Атмосфера», 2008. — 108 с.
3. Консенсус по детской бронхиальной астме. — PRACTALL (Practical Allergology), 2008.
4. Ласица О. И. Астма физического напряжения / О. И. Ласица // Укр. пульмон. журн. — 2000. — № 2, дополнение. — С. 42–43.
5. Метаболическая терапия в клинике внутренних болезней: метод. рек. / под ред. В. К. Серновой. — М., 2003. — 20 с.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». — 2-е изд. — М.: Изд. дом «Рус. врач», 2006. — 100 с.
7. Новик Г. А. Бронхиальная астма у детей / Г. А. Новик. — СПб.: ООО «Изд. Фолиант», 2009. — 352 с.
8. Олишевский С. В. Перспективы повышения адаптации подростков к стрессовым нагрузкам / С. В. Олишевский, Л. М. Гунина, С. А. Олейник // Соврем. педиатрия. — 2009. — № 3(25). — С. 46–50.
9. Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. — СПб.: Нордмед, 2006. — 308 с.
10. Фещенко Ю. И. Основные принципы современного лечения бронхиальной астмы / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмон. журн. — 2000. — № 2, дополнение. — С. 22–24.
11. Anderson S. D. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation / S. D. Anderson // Med J. — 2002. — Vol. 177, suppl. — S. 61–63.
12. Bobolea I. Omalizumab: a potential new therapeutic approach for aspirin-exacerbated respiratory disease / I. Bobolea, P. Barranco, A. Fiandor [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 20, N 5. — P. 448–449.
13. Branco P. T. Asthma prevalence and risk factors in early childhood at Northern Portugal / P. T. Branco, R. A. Nunes, M. C. Alvim-Ferraz [et al.] // Rev. Port. Pneumol. (2006). — 2015. — Vol. 30. — pii: S2173-5115(15)00194-3.
14. Cabral A. L. Exercise-induced bronchospasm in children: effects of asthma severity / A. L. Cabral, G. M. Conceição, C. H. Fonseca-Guedes, M. A. Martins // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 169, N 6. — P. 1819–1823.
15. Carlsen K. H. 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 European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN / K. H. Carlsen, S. D. Anderson, L. Bjermer [et al.] // Allergy. — 2008. — Vol. 63. — P. 492–505.
16. Clark C. J. Asthma and exercise: a suitable case for rehabilitation / C. J. Clark // Thorax. — 1992. — Vol. 47, N 10. — P. 765–767.
17. Enhornig G. Surfactant function affected by airway inflammation and cooling: possible impact on exercise-induced asthma / G. Enhornig, J. Hohlfield, N. Krug // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 15, N 3. — P. 532–528.
18. Fallon K. E. Upper airway obstruction masquerading as exercise induced bronchospasm in an elite road cyclist / K. E. Fallon // Br. J. Sports Med. — 2004. — Vol. 38, N 4. — E9.
19. Finnerty J. P. Role of lencotrienes in exercise-induced asthma / J. P. Finnerty, R. Wood-Baker, H. Thomson, S. T. Holgate // Am. Rev. Resp. Dis. — 1992. — Vol. 145. — P. 746–749.
20. Freed A. N. Hyperventilation with dry air increases airway surface fluid osmolality in canine peripheral airways / A. N. Freed, M. S. Davis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159, N 4 (Pt 1). — P. 1101–1107.
21. Galland C. Acute iterative bronchospasm and «do not re-intubate» orders: sedation by an alpha-2 agonist combined with noninvasive ventilation / C. Galland, B. Sergent, C. Pichot [et al.] // Am. J. Emerg. Med. — 2015. — Vol. 33, N 6. — P. 857(e3–5).
22. Hendrickson C. D. Exercise-induced asthma: a clinical perspective / C. D. Hendrickson, J. M. Lynch, K. Gleeson // Lung. — 1994. — Vol. 172. — P. 1–14.
23. Hilberg T. Etiology of Exercise-induced asthma: physical stress-induced transcription / T. Hilberg // Current Allergy and Asthma Reports. — 2007. — Vol. 7. — P. 27–32.
24. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). — Eur. Resp. J. — 1998. — Vol. 12, N 2. — P. 315–335.
25. Kubota T. The relationships of mononuclear leukocyte beta-adrenergic receptors to aerobic capacity and exercise-induced asthma in asthmatic children / T. Kubota, K. Koga, H. Araki [et al.] // Arerugi. — 2000. — Vol. 49. — P. 40–51.

■ References

1. Baranov A. A. Allergology and immunology / A. A. Baranov, R. M. Khaitov. — Moscow, 2011. — 267 p.
2. Global strategy for the prevention and treatment of bronchial asthma. Revision of 2007 / ed. by A. G. Chuchalin. — Moscow: Publ. house «Atmosfera», 2008. — 108 p.
3. Consensus on child bronchial asthma. — PRACTALL (Practical Allergology), 2008.
4. Lasitsa O. I. Exercise induced asthma / O. I. Lasitsa // Ukrainian Pulmonology Journal. — 2000. — N 2, supplement. — P. 42–43.
5. Metabolic therapy at the clinic of internal medicine: methodological recommendations / ed. by V. K. Sernova. — Moscow, 2003. — 20 p.
6. The national program «Bronchial asthma in children. Strategy for the treatment and prevention.» — 2nd ed. — Moscow: Publ. house «Russkiy vrach», 2006. — 100 p.
7. Novik G. A. Bronchial asthma in children / G. A. Novik. — St. Petersburg: LTD «Izdatelstvo Foliant», 2009. — 352 p.
8. Olishvskii S. V. The prospects for improving the adaptation of adolescents to stressful loads / S. V. Olishvskii, L. M. Gunina, S. A. Oleinik // Sovremennaya pediatriya. — 2009. — N. 3 (25). — P. 46–50.
9. Fedoseyev G. B. Bronchial asthma / G. B. Fedoseyev, V. I. Trofimov. — St. Petersburg: Nordmed, 2006. — 308 p.
10. Feshchenko Yu. I. Basic principles of modern treatment of bronchial asthma / Yu. I. Feshchenko // Ukrainian Pulmonology Journal. — 2000. — N 2, supplement. — P. 22–24.
11. Anderson S. D. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation / S. D. Anderson // Med J. — 2002. — Vol. 177, suppl. — S. 61–63.
12. Bobolea I. Omalizumab: a potential new therapeutic approach for aspirin-exacerbated respiratory disease / I. Bobolea, P. Barranco, A. Fiandor [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 20, N 5. — P. 448–449.
13. Branco P. T. Asthma prevalence and risk factors in early childhood at Northern Portugal / P. T. Branco, R. A. Nunes, M. C. Alvim-Ferraz [et al.] // Rev. Port. Pneumol. (2006). — 2015. — Vol. 30. — pii: S2173-5115(15)00194-3.
14. Cabral A. L. Exercise-induced bronchospasm in children: effects of asthma severity / A. L. Cabral, G. M. Conceição, C. H. Fonseca-Guedes, M. A. Martins // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 169, N 6. — P. 1819–1823.
15. Carlsen K. H. 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 European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN / K. H. Carlsen, S. D. Anderson, L. Bjermer [et al.] // Allergy. — 2008. — Vol. 63. — P. 492–505.
16. Clark C. J. Asthma and exercise: a suitable case for rehabilitation / C. J. Clark // Thorax. — 1992. — Vol. 47, N 10. — P. 765–767.
17. Enhornig G. Surfactant function affected by airway inflammation and cooling: possible impact on exercise-induced asthma / G. Enhornig, J. Hohlfield, N. Krug // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 15, N 3. — P. 532–528.
18. Fallon K. E. Upper airway obstruction masquerading as exercise induced bronchospasm in an elite road cyclist / K. E. Fallon // Br. J. Sports Med. — 2004. — Vol. 38, N 4. — E9.
19. Finnerty J. P. Role of lencotrienes in exercise-induced asthma / J. P. Finnerty, R. Wood-Baker, H. Thomson, S. T. Holgate // Am. Rev. Resp. Dis. — 1992. — Vol. 145. — P. 746–749.
20. Freed A. N. Hyperventilation with dry air increases airway surface fluid osmolality in canine peripheral airways / A. N. Freed, M. S. Davis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159, N 4 (Pt 1). — P. 1101–1107.
21. Galland C. Acute iterative bronchospasm and «do not re-intubate» orders: sedation by an alpha-2 agonist combined with noninvasive ventilation / C. Galland, B. Sergent, C. Pichot [et al.] // Am. J. Emerg. Med. — 2015. — Vol. 33, N 6. — P. 857(e3–5).
22. Hendrickson C. D. Exercise-induced asthma: a clinical perspective / C. D. Hendrickson, J. M. Lynch, K. Gleeson // Lung. — 1994. — Vol. 172. — P. 1–14.
23. Hilberg T. Etiology of Exercise-induced asthma: physical stress-induced transcription / T. Hilberg // Current Allergy and Asthma Reports. — 2007. — Vol. 7. — P. 27–32.
24. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). — Eur. Resp. J. — 1998. — Vol. 12, N 2. — P. 315–335.
25. Kubota T. The relationships of mononuclear leukocyte beta-adrenergic receptors to aerobic capacity and exercise-induced asthma in asthmatic children / T. Kubota, K. Koga, H. Araki [et al.] // Arerugi. — 2000. — Vol. 49. — P. 40–51.

26. Lavietes M. H. Do all asthmatic patients have the same disease? / M. H. Lavietes // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2015. – Vol. 114, N 2. – P. 78–79.
27. Milgrom H. Keeping children with exercise-induced asthma active / H. Milgrom, L. M. Taussig // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 104, N 3. – e38.
28. Mohammadi Amirabad L. Significant changes of 5-Hydroxytryptamine 3A receptor gene expression in peripheral blood mononuclear cells of allergic asthmatic patients / Amirabad L. Mohammadi, G. Ahangari, Deilami G. Derakhshan // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 13, N 1. – P. 33–39.
29. Moloney E. D. Release of inflammatory mediators from eosinophils following a hyperosmolar stimulus / E. D. Moloney, S. Griffin, C. M. Burke [et al.] // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97. – P. 928–932.
30. Neuman I. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant / I. Neuman, H. Nahum // *Allergy.* – 2000. – Vol. 55. – P. 1184–1189.
31. O'Byrne P.M. Leukotriene bronchoconstriction induced by allergen and exercise / P. M. O'Byrne // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – S. 68–72.
32. Onazi S.O. Exercise-induced bronchospasm among school children in Gusau, Nigeria / S. O. Onazi, A.A. Orogade, A.M. Yakubu // *West Afr. J. Med.* – 2012. – Vol. 31, N 2. – P. 76–80.
33. Parsons J.P. Current concepts in the diagnosis and management of exercise-induced bronchospasm / J.P. Parsons // *Phys. Sportsmed.* – 2010. – Vol. 38, N 4. – P. 48–53. doi: 10.3810/psm.2010.12.1824.
34. Parsons J. P. Exercise-induced bronchoconstriction / J. P. Parsons // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 47, N 1. – P. 119–126.
35. Prohibited List. World Anti-Doping Code. International Standard. – WADA, 2016. – 16 s.
36. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment / C. Randolph // *Curr. Probl. Pediatr.* – 2007. – Vol. 37, N 7. – P. 53–77.
37. Rundell K.W. Pulmonary function decay in women ice hockey players: is there a relationship to ice rink air quality? / K. W. Rundell // *Inhal. Toxicol.* – 2004. – Vol. 16, N 3. – P. 117–123.
38. Rundell K. W. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete / K. W. Rundell, D.M. Jenkinson // *Sports Med.* – 2002. – Vol. 32, N 9. – P. 583–600.
39. Rundell K. W. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. / K. W. Rundell, J. Im, L.B. Mayers [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2001. – Vol. 33, N 2. – P. 208–213.
40. Scollo M. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children / M. Scollo, S. Zanconato, R. Ongaro [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161, N 3 (Pt 1). – P. 1047–1050.
41. Sousa S. I. Spirometric tests to assess the prevalence of childhood asthma at Portuguese rural areas: influence of exposure to high ozone levels / S. I. Sousa, C. Ferraz, M. C. Alvim-Ferraz [et al.] // *Environ. Int.* – 2011. – Vol. 37, N 2. – P. 474–478.
42. Tan W. C. The role of climatic conditions and histamine release in exercise-induced bronchoconstriction / W. C. Tan, C. H. Tan, P. C. Teoh // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2005. – Vol. 34, N 5. – P. 465–469.
43. Terrence W. Exercise-induced asthma: critical analysis of the protective role of montelukast / W. Terrence, Jr. Carver // *J. Asthma & Allergy.* – 2009. – Vol. 2. – P. 93–103.
44. Vichyanond P. Omalizumab in allergic diseases, a recent review / P. Vichyanond // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 29, N 3. – P. 209–219.
45. Vilozni D. Exercise challenge test in 3 to 6-year old asthmatic children / D. Vilozni, L. Bentur, O. Efrati // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P. 497–503.
46. Wickens K. Fast foods – are they a risk factor for asthma? / K. Wickens // *Allergy.* – 2005, Vol. 60, N 12. – P. 1537–1541.
47. Wollweber T. [Dyspnea in a high performance athlete. Differential «asthma» diagnosis] / Wollweber T. // *MMW Fortschr Med.* – 2010. – Vol. 25, N 152(8). – P. 5. (Article in German).
48. Zarqa Ali. How to Diagnose Exercise Induced Asthma? / Ali Zarqa // *Asian J. Sports Med.* – 2011. – N 2. – P. 63–67.
49. Ziaee V. The prevalence of exercise-induced bronchospasm in soccer player children, ages 7 to 16 years / V. Ziaee, A. Yousefi, M. Movahedi et al. // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – Vol. 6, N 1. – P. 33–36.
26. Lavietes M.H. Do all asthmatic patients have the same disease? / M.H. Lavietes // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2015. – Vol. 114, N 2. – P. 78–79.
27. Milgrom H. Keeping children with exercise-induced asthma active / H. Milgrom, L.M. Taussig // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 104, N 3. – e38.
28. Mohammadi Amirabad L. Significant changes of 5-Hydroxytryptamine 3A receptor gene expression in peripheral blood mononuclear cells of allergic asthmatic patients / Amirabad L. Mohammadi, G. Ahangari, Deilami G. Derakhshan // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 13, N 1. – P. 33–39.
29. Moloney E.D. Release of inflammatory mediators from eosinophils following a hyperosmolar stimulus / E.D. Moloney, S. Griffin, C. M. Burke [et al.] // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97. – P. 928–932.
30. Neuman I. Reduction of exercise-induced asthma oxidative stress by lycopene, a natural antioxidant / I. Neuman, H. Nahum // *Allergy.* – 2000. – Vol. 55. – P. 1184–1189.
31. O'Byrne P.M. Leukotriene bronchoconstriction induced by allergen and exercise / P. M. O'Byrne // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – S. 68–72.
32. Onazi S.O. Exercise-induced bronchospasm among school children in Gusau, Nigeria / S. O. Onazi, A.A. Orogade, A.M. Yakubu // *West Afr. J. Med.* – 2012. – Vol. 31, N 2. – P. 76–80.
33. Parsons J.P. Current concepts in the diagnosis and management of exercise-induced bronchospasm / J.P. Parsons // *Phys. Sportsmed.* – 2010. – Vol. 38, N 4. – P. 48–53. doi: 10.3810/psm.2010.12.1824.
34. Parsons J. P. Exercise-induced bronchoconstriction / J.P. Parsons // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 47, N 1. – P. 119–126.
35. Prohibited List. World Anti-Doping Code. International Standard. – WADA, 2016. – 16 s.
36. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment / C. Randolph // *Curr. Probl. Pediatr.* – 2007. – Vol. 37, N 7. – P. 53–77.
37. Rundell K.W. Pulmonary function decay in women ice hockey players: is there a relationship to ice rink air quality? / K.W. Rundell // *Inhal. Toxicol.* – 2004. Vol. 16, N 3. – P. 117–123.
38. Rundell K.W. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete / K. W. Rundell, D. M. Jenkinson // *Sports Med.* – 2002. – Vol. 32, N 9. – P. 583–600.
39. Rundell K.W. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. / K. W. Rundell, J. Im, L.B. Mayers [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2001. – Vol. 33, N 2. – P. 208–213.
40. Scollo M. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children / M. Scollo, S. Zanconato, R. Ongaro [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161, N 3 (Pt 1). – P. 1047–1050.
41. Sousa S. I. Spirometric tests to assess the prevalence of childhood asthma at Portuguese rural areas: influence of exposure to high ozone levels / S. I. Sousa, C. Ferraz, M. C. Alvim-Ferraz [et al.] // *Environ. Int.* – 2011. – Vol. 37, N 2. – P. 474–478.
42. Tan W. C. The role of climatic conditions and histamine release in exercise-induced bronchoconstriction / W. C. Tan, C. H. Tan, P. C. Teoh // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2005. – Vol. 34, N 5. – P. 465–469.
43. Terrence W. Exercise-induced asthma: critical analysis of the protective role of montelukast / W. Terrence, Jr. Carver // *J. Asthma & Allergy.* – 2009. – Vol. 2. – P. 93–103.
44. Vichyanond P. Omalizumab in allergic diseases, a recent review / P. Vichyanond // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 29, N 3. – P. 209–219.
45. Vilozni D. Exercise challenge test in 3 to 6-year old asthmatic children / D. Vilozni, L. Bentur, O. Efrati // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P. 497–503.
46. Wickens K. Fast foods – are they a risk factor for asthma? / K. Wickens // *Allergy.* – 2005, Vol. 60, N 12. – P. 1537–1541.
47. Wollweber T. [Dyspnea in a high performance athlete. Differential «asthma» diagnosis] / Wollweber T. // *MMW Fortschr Med.* – 2010. – Vol. 25, N 152(8). – P. 5. (Article in German).
48. Zarqa Ali. How to Diagnose Exercise Induced Asthma? / Ali Zarqa // *Asian J. Sports Med.* – 2011. – N 2. – P. 63–67.
49. Ziaee V. The prevalence of exercise-induced bronchospasm in soccer player children, ages 7 to 16 years / V. Ziaee, A. Yousefi, M. Movahedi et al. // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – Vol. 6, N 1. – P. 33–36.