

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.248:612.225

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПО- И ГИПЕРОСМОЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.Ю.Афанасьева, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, Л.Г.Нахамчен

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22*

### РЕЗЮМЕ

С целью изучения клинико-функциональных особенностей формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей проведено комплексное обследование 59 больных бронхиальной астмой. Протокол исследования включал детальный опрос, объективный осмотр с целью уточнения тяжести заболевания и особенностей его течения, анкетирование для оценки клинических признаков осмотической гиперреактивности дыхательных путей, исследование вентиляционной функции легких методом спирометрии форсированного выдоха, бронхопровокационные пробы с ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ), 4,5% раствора NaCl, дозированной физической нагрузкой (ФН). По данным анамнестического тестирования при изменении влажности окружающего воздуха пациенты отмечали удушье (14%), затруднённое дыхание (54%) в сочетании с усилением одышки (32%), кашель (39%), в некоторых случаях осиплость голоса, заложенность носового дыхания (19%), 34% больных требовался дополнительный приём бронхолитика с целью купирования приступа. После провокации ИДВ симптомы раздражения дыхательных путей присутствовали у 61% больных, после ингаляции гипертонического раствора (ИГР) в 63% случаев, в 13% – после ФН, и в основном повторяли ощущения, полученные при анамнестическом тестировании. Достоверное снижение ОФВ<sub>1</sub> после ИДВ было зарегистрировано у 37% больных ( $\Delta\text{ОФВ}_1 = -18,1 \pm 2,50\%$ ), после ИГР – в 29% случаев ( $\Delta\text{ОФВ}_1 = -17,8 \pm 1,87\%$ ), после ФН – в 18% ( $\Delta\text{ОФВ}_1 = -18,9 \pm 3,30\%$ ). Отмечено, что ни один из больных не реагировал на все пробы одновременно достоверным снижением параметров бронхиальной проходимости, но были совпадения в реакциях на гипо-

и гиперосмолярный стимулы, подаваемые в форме аэрозоля. У пациентов, имевших положительную реакцию на ИДВ, в 58% случаев была выраженная реакция бронхов на ИГР и в 13% случаев – положительная проба на дозированную ФН. В ходе исследования было выявлено, что более чем у 30% больных бронхиальной астмой встречается реакция на осмотические стимулы, в 58% случаев имеется чрезмерно высокая чувствительность бронхов к сочетанному действию осмотических стимулов, что ухудшает уровень контроля над заболеванием.

*Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, осмотический стимул.*

### SUMMARY

## COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF FORMATION OF HYPO- AND HYPEROSMOLAR AIRWAY RESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

E.Yu.Afanas'eva, A.G.Prikhodko,  
J.M.Perelman, L.G.Nakhamchen*Far Eastern Scientific Center of Physiology and  
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,  
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

To study clinical-functional features of formation of osmotic airway hyperresponsiveness, a complex examination of 59 patients with bronchial asthma was done. The study included the detailed interviewing, objective examination to diagnose the severity of the disease and the features of its course, questionnaire to estimate the clinical signs of osmotic airway hyperresponsiveness, the study of lung ventilation function by the spirometry, bronchial challenge tests with the inhalation of distilled water (DWI), NaCl 4.5% solution, dosed exercise test (DET). According to the anamnestic testing, after the

change of air humidity the patients had asthma attack in 14% of cases, shortness of breath (54%) combined with increased dyspnea (32%), cough (39%), in some cases hoarseness, nasal blockage (19%), in 34% of cases the patients needed the additional intake of bronchodilator to stop an attack. After the challenge with DWI the symptoms of airway irritation were in 61%, after hypertonic solution inhalation (HSI) they were in 63%; in 13% of patients they were after DET and basically resembled the feelings obtained under amnestic testing. The significant drop of  $FEV_1$  after DWI was registered in 37% of patients ( $\Delta FEV_1 = -18.1 \pm 2.50\%$ ), after HIS it was in 29% ( $\Delta FEV_1 = -17.8 \pm 1.87\%$ ), after DET it was in 18% ( $\Delta FEV_1 = -18.9 \pm 3.30\%$ ). It was found out that neither of the patients responded to all the challenges by simultaneously equal decrease of parameters of bronchial conductance, but there were coincidences in the responses to hypo- and hyperosmolar stimuli introduced in the form of aerosol. The patients who had a positive response to DWI in 58% had an intensive bronchial response to HIS and in 13% they had a positive response to DET. During the study it was revealed that in more than 30% of patients with bronchial asthma there were responses to osmotic stimuli and in 58% there is oversensitivity to the combined effect of osmotic stimuli.

*Key words:* asthma, airway hyperresponsiveness, osmotic stimulus.

Относительная влажность воздуха является важным экологическим показателем среды. Ее изменения оказывают выраженное прямое и опосредованное воздействие на дыхательную систему человека [1]. Исследования показывают, что осмозависимые бронхоспастические реакции среди больных бронхиальной астмой (БА) довольно распространены и могут являться причиной неконтролируемого течения болезни [1–3, 5, 6] при изменениях относительной влажности воздуха.

Одним из механизмов ограничения скорости воздушного потока в ответ на физическую нагрузку, ингаляции гипо- и гипертонических растворов служит изменение осмотического градиента и ионного состава перилимфальной жидкости респираторного эпителия дыхательных путей. Это ведет к активации тучных, других воспалительных клеток, стимуляции чувствительных нервных окончаний, в результате чего высвобождаются нейротрансмиттеры, гистамин, цитокины и другие медиаторы, которые вызывают сокращение гладких мышц [1, 7, 10]. В то же время точный механизм формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей до сих пор неясен. Если учесть, что реакция на гипоосмолярный стимул идентична воздействию влажного воздуха на дыхательные пути, то выявление этого патофизиологического феномена может иметь важное значение для выработки индивидуальной стратегии ведения больных с хроническими болезнями органов дыхания [3, 6, 12].

Цель исследования заключалась в сравнительной характеристике клинических и функциональных осо-

бенностей формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных БА.

### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 75 больных с легким персистирующим и среднетяжелым течением БА. Диагноз был выставлен в соответствии с Федеральными стандартами и Международными согласительными документами [9]. Средний возраст больных составил  $42,2 \pm 1,2$  года, рост –  $168,6 \pm 1,21$  см, вес –  $79,9 \pm 1,9$  кг. Четверо пациентов курили (от 10 до 20 сигарет в день, ИКЧ в среднем составил  $19,0 \pm 0,91$  пачка/лет), 7 больных курили в прошлом. Длительность заболевания после постановки диагноза БА до 3 лет была у 39% больных, до 5 лет – у 29% и свыше 5 лет – у 32% пациентов. Сопутствующая патология верхних дыхательных путей выявлена у 75% больных. На момент обследования большинство пациентов (76%) имели частично контролируемое (19%) и неконтролируемое течение болезни (57%). Уровень контроля заболевания, согласно Asthma Control Test, составлял в среднем  $18,1 \pm 0,7$  баллов.

Сбор данных о получаемой фармакотерапии показал, что из общего числа больных, включенных в исследование, 9% не получали регулярной базисной медикаментозной терапии, в 41% случаев пациенты принимали низкие и средние суточные дозы ингаляционных кортикостероидов в виде монотерапии, в комбинации с короткодействующими бронхолитиками по требованию, 50% больных принимали ингаляционные кортикостероиды в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами. Тип, длительность приема и суточные дозы препаратов базисной терапии зависели от степени тяжести и контроля над заболеванием.

Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с Международными согласительными документами [8]. Нагрузочное тестирование проводилось при соблюдении общих требований, предъявляемых к тестированию субмаксимальными физическими нагрузками [8]. Критерием отбора пациентов служили отсутствие общих противопоказаний для проведения всех функциональных и лабораторных исследований, тяжелой сопутствующей патологии других органов и систем, а также полное согласие больного и осознание цели обследования. Испытуемые были хорошо информированы о вынужденном дискомфорте, сопровождающем бронхопровокационные тесты. Во избежание влияния циркадных ритмов на результаты исследования все пациенты обследовались в первую половину дня.

В начале исследования больные были подвергнуты детальному опросу и объективному осмотру с целью уточнения тяжести заболевания и особенностей его течения. Помимо выявления типичных респираторных симптомов, при сборе анамнеза уделялось особое внимание факторам, провоцирующим ухудшение состояния (резкие запахи, химические поллютанты, климатические условия и т.д.). Всем пациентам проводилось анамнестическое тестирование, включавшее

анкетный опрос по оценке клинических признаков осмотической гиперреактивности дыхательных путей [11]. Степень одышки определялась по шкале mMRC.

Исследование функции внешнего дыхания выполнялось на спирометре Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). С целью определения обратимого и выделения необратимого компонента обструктивных нарушений проводилась ингаляционная бронходилатационная проба с применением 200 мкг  $\beta_2$ -адреномиметического препарата сальбутамола (Биофарм, Россия). Об изменении бронхиальной проходимости судили по приросту объёма форсированного выдоха за 1-ю сек. ( $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub>) спустя 15 мин. после ингаляции препарата.

С целью определения реакции дыхательных путей к гипоосмолярному стимулу пациентам выполнялась проба с ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ) [4, 5, 14]. Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор Thomex L-2 (Польша), средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля – 3 мкм (диапазон диаметров частиц 0,5÷10 мкм), производительность 0÷4,5 см<sup>3</sup>/мин, производительность надува 20 дм<sup>3</sup>/мин, при стабилизированной температуре 37,3°C (310±4К), рабочая ёмкость сосуда для раствора – 30 см<sup>3</sup>. Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 мин. каждая. Ингаляции проводились при произвольном спокойном дыхании в положении сидя. Пациента просили одеть на нос зажим и дышать через загубник, присоединённый при помощи 2-ходового клапана к сосуду с ингалируемой жидкостью. Для первой ингаляции использовали 30 мл стерильного изотонического раствора (0,9%) натрия хлорида, при второй – такое же количество дистиллированной воды. Объем и температура ингалируемых растворов были одинаковыми у всех пациентов. Уровень рН растворов регистрировался у каждого пациента. Значения рН составили для дистиллированной воды – 5,8, для изотонического раствора – 6,8. Общая доза аэрозоля, доставляемая пациенту, измерялась путём взвешивания чаши и трубки, исключая клапан, до и после провокации. Контрольные исследования вентиляционной функции лёгких выполнялись перед началом бронхопровокации и после неё на 1 и 5 минутах восстановительного периода при помощи спирометра Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Гиперреактивность дыхательных путей на гипоосмолярный стимул диагностировали при падении ОФВ<sub>1</sub> после ИДВ более, чем на 10% от исходного [4].

Определение реакции дыхательных путей на гиперосмолярный стимул выполнялось путем ингаляции гипертонического раствора (ИГР) аналогично пробе ИДВ [13, 14]. Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 мин. каждая. Для первой ингаляции использовали 30 мл стерильного изотонического раствора (0,9%) NaCl, при второй – такое же количество 4,5% раствора NaCl. Объем и температура ингалируемых растворов были одинаковыми у всех пациентов. Общая доза аэрозоля, доставляемого каждому пациенту, была измерена до и после провокации. Конт-

рольные исследования вентиляционной функции лёгких выполнялись перед началом бронхопровокации и после неё на 1 и 5 мин. восстановительного периода. Гиперреактивность дыхательных путей на гиперосмолярный стимул диагностировали при падении ОФВ<sub>1</sub> после ИГР более, чем на 10% от исходного.

Для создания условий физиологического гиперосмолярного состояния дыхательных путей больными выполнялась дозированная физическая нагрузка (ФН), задаваемая при помощи тредмила LE 200 SE, включённого в исследовательский комплекс для эргоспирометрических исследований с дозированной физической нагрузкой Oxycon Pro VIASYS Healthcare (Германия) [8]. Частота сердечных сокращений и сатурация кислорода непрерывно отслеживались во время тестирования при помощи пульсоксиметра Nonin 9847 (США). Уровень нагрузки подбирался индивидуально для каждого пациента учетом пола и антропометрических данных. Исследование проводилось в комфортных для пациента условиях при температурном режиме 18-25°C и относительной влажности окружающего воздуха 40-45%. Дыхание носом исключалось путем наложения носового зажима. Продолжительность ФН составляла 8 мин.: начальный темп ходьбы – 2,5 км/час, в течение последующих 3 мин. мощность нагрузки наращивалась ежеминутно до достижения субмаксимального значения ЧСС; последующие 4 мин. пациент выполнял нагрузку при субмаксимальной ЧСС и уровне МВЛ 60% макс. Субмаксимальная ЧСС рассчитывалась как 75% от максимальной ЧСС=220-возраст пациента в годах. Реакция дыхательной системы на ФН оценивалась по данным кривой «поток-объем» форсированного выдоха. Контрольные исследования выполнялись перед началом провокации и после нее на 1-й и 10-й мин. восстановительного периода. Рассчитывалась разница между их абсолютными значениями до и после проведения пробы в процентах от исходной величины. Гиперреактивность дыхательных путей на ФН диагностировали при падении ОФВ<sub>1</sub> на 10% и более от исходного значения.

Дизайн предполагал ежедневное, три дня подряд, проведение больным бронхопровокационных проб. Перед всеми исследованиями отменялась медикаментозная терапия, запрещался в течение 1,5 часов приём пищи и горячих напитков, курение, выполнение любой ФН, изменение местонахождения. Все исследования проводились с разрешения локального Комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания. Пациенты знакомились и подписывали протокол информированного согласия.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали парный и непарный критерий t (Стьюдента), в случаях негауссовых распределений – непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

**Результаты исследования и их обсуждение**

По данным анамнестического тестирования 66% больных БА испытывали разнообразные жалобы при изменении влажностных условий окружающего воздуха либо при выполнении существенной ФН. Это приводило к ухудшению состояния, сопровождаясь в 14% случаев удушьем, затруднённым дыханием (54%) в сочетании с усилением одышки (32%), кашлем, различным по интенсивности и характеру (39%), в некоторых случаях это проявлялось появлением осиплости голоса, заложенностью носового дыхания (19%), 34% больных требовался дополнительный приём бронхолитика с целью купирования приступа. Для 56% больных была характерна одышка при выполнении тяжелой ФН, что соответствовало 1-2 ст. по шкале mMRC.

Клинические проявления раздражения дыхательных путей, выявленные нами у пациентов в условиях лаборатории при выполнении бронхопровокационных

проб, в основном повторяли ощущения, полученные при анамнестическом тестировании. В равной степени после обеих ингаляций у больных чаще всего возникал непродуктивный кашель, затруднение дыхания, ощущение диспноэ, которое они описывали больше как тяжесть в грудной клетке и/или дискомфорт при дыхании, осиплость и першение в горле, нарушение носового дыхания (рис.). Вышеуказанные симптомы раздражения дыхательных путей присутствовали у 61% больных после провокации ИДВ, в 63% случаев после ИГР и 13% – после ФН. Характерной особенностью больных в процессе и по окончании ингаляции, в большей степени при ИГР, было появление приступообразного кашля, клинические симптомы отличались многообразием и превалировали над объективной картиной, полученной при спирометрическом исследовании. После нагрузочного тестирования спирометрические данные полностью подтверждали жалобы больных.

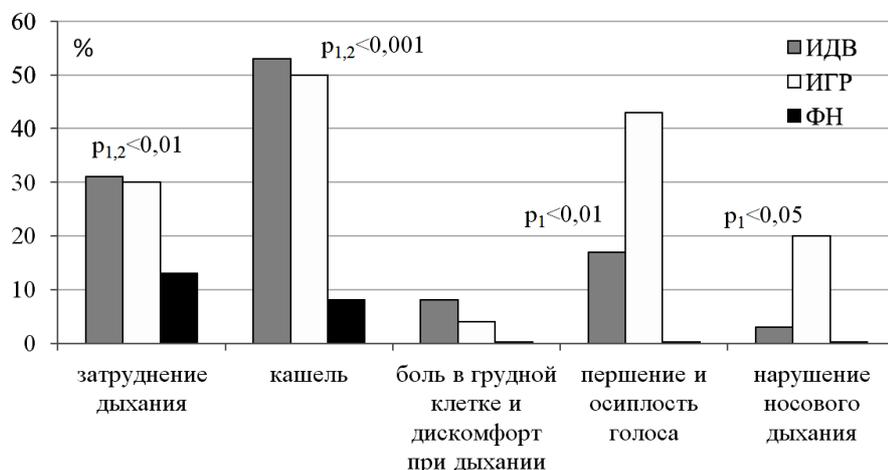


Рис. Субъективные ощущения пациентов в ответ на бронхопровокацию (в % от числа больных в группе).

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий в сравнении с реакцией на ИДВ;  $p_2$  – достоверность различий в сравнении с реакцией на ИГР.

Следует отметить, что не все больные смогли адекватно перенести предложенную им ингаляционную нагрузку дистиллированной водой. У 7 пациентов исследование было прекращено досрочно, сразу же после ингаляции изотонического раствора (0,9% NaCl), поскольку падение ОФВ<sub>1</sub> превышало установленные нами границы нормы, и составляло в среднем у этих больных 16,0±2,1%. У двоих из этих пациентов та же ситуация повторилась на следующий день при попытке провести бронхопровокацию 4,5%-м раствором NaCl. Предварительная ингаляция 0,9% NaCl вызвала эпизод затрудненного дыхания, потребовавшего введения короткодействующего β<sub>2</sub>-агониста.

При анализе параметров бронхиальной проходимости после проведения бронхопровокационных проб отмечено, что в большинстве случаев у больных БА наблюдались однонаправленные изменения вентиляционной функции легких под воздействием стимулов. Падение показателей на аэрозольные стимулы (ИДВ и ИГВ) наступало сразу после прекращения пробы с равномерным снижением на всех уровнях бронхиальной проходимости, при пробе с ФН – к 10-й минуте восстановительного периода. В среднем по группе реакция (ΔОФВ<sub>1</sub>) на аэрозольные стимулы практически в два раза превышала полученную после ФН и составила

при ИДВ -7,1±1,4%; при ИГР -6,7±1,2%; при пробе с ФН -3,4±0,9% (p<0,05). Мы оценили степень выраженности бронхоспазма на каждый стимул для больных с положительной и отрицательной реакцией в отдельности (табл.), не получив каких либо значимых различий между воздействующими триггерами.

Достоверное снижение ОФВ<sub>1</sub>, свидетельствовавшее о наличии гиперреактивности дыхательных путей на ИДВ, было зарегистрировано у 42% больных, на ИГВ – в 39% случаев; на ФН – в 18%. Следует подчеркнуть, что ни один из больных не реагировал на все пробы одновременно достоверным снижением параметров бронхиальной проходимости. Однако, мы обратили внимание на существенное совпадение в реакциях на гипо- и гиперосмолярный стимулы, подаваемые в форме аэрозоля. Так, у пациентов, имевших гиперреактивность дыхательных путей на ИДВ, в 60% случаев была обнаружена выраженная реакция бронхов и на 4,5% NaCl, тогда как на дозированную ФН всего лишь в 13% случаев. Несмотря на схожесть патофизиологических механизмов, лежащих в основе бронхоспазма к гипертоническому раствору и ФН, только один больной отреагировал достоверным падением показателей бронхиальной проходимости на оба эти стимула.

Таблица

**Вентиляционная функция легких и реакция дыхательных путей на бронхопровокационные стимулы (M±m)**

Результат пробы	ИДВ		ИГР		ФН	
	ОФВ <sub>1</sub> , %	ΔОФВ <sub>1</sub> , %	ОФВ <sub>1</sub> , %	ΔОФВ <sub>1</sub> , %	ОФВ <sub>1</sub> , %	ΔОФВ <sub>1</sub> , %
Проба положительная	87,7±2,86	-19,1±2,30	90,2±3,74	-16,6±1,78	99,5±6,20	-18,5±3,20
Проба отрицательная	95,0±2,51*	-2,7±0,61**	96,6±3,07	-2,7±0,60**	90,6±2,70*	-3,6±1,33**

*Примечание:* Звездочка – достоверность различий показателя между положительной и отрицательной пробой (\* – p<0,05; \*\* – p<0,001).

Особого внимания заслуживают больные, у которых после провокации было найдено увеличение ОФВ<sub>1</sub> больше пределов воспроизводимости, свидетельствовавшее о парадоксальном улучшении проходимости крупных бронхов в ответ на изменение осмолярности слизистой. Так, у 2 больных после провокации ИДВ и 2 пациентов после ИГР отмечен прирост ОФВ<sub>1</sub> более 10%. У одного из этих больных отмечалась разнонаправленная реакция в пробах на гипо- и гиперосмолярные растворы: снижение ОФВ<sub>1</sub> в реакции на дистиллированную воду (-16%) и существенный прирост этого показателя при воздействии гипертонического раствора (12%).

Мы отдельно проанализировали группу лиц с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на дистиллированную воду и гипертонический раствор. В отличие от остальных обследуемых, эти больные имели наиболее развернутую картину заболевания, с более длительным анамнезом и выраженностью основных респираторных симптомов, у них присутствовали генерализованные нарушения бронхиальной проходимости, характеризовавшиеся достоверным снижением всех скоростных показателей (ОФВ<sub>1</sub>=81,9±3,85%) и, как следствие, их высокий прирост в реакции на β<sub>2</sub>-агонист (ΔОФВ<sub>1</sub>=22,3±6,1%). Наряду с высокой лабильностью бронхов, в данной группе явно прослеживались начальные признаки появления необратимого компонента обструкции, связанного со структурной перестройкой респираторного тракта вследствие хронического воспаления.

Таким образом, в общей популяции больных БА более чем в 40% случаев встречается реакция на осмотические стимулы, в 60% случаев имеется чрезмерно высокая чувствительность бронхов к сочетанному действию осмотических стимулов, что требует выработки индивидуальной стратегии ведения больных.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-25-00019).*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Роль оксидативного стресса в реакции дыхательных путей на гипоосмолярный стимул у больных бронхиальной астмой / Ю.М.Перельман, А.Г.Приходько, Е.А.Бородин, Е.В.Ушакова // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып.54. С.17–22.
2. Фенотипические различия и особенности воспаления у больных бронхиальной астмой с изолирован-

ной и сочетанной реакции дыхательных путей на холодный воздух и дистиллированную воду / А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, А.Б.Пирогов, Е.А.Бородин, Е.В.Ушакова, Н.В.Ульянычев, А.В.Колосов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып.54. С.8–16.

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

4. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.21. С.47–52.

5. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Пульмонология. 2006. №2. С.78–82.

6. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с изолированной и сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы / А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов, Н.В.Ульянычев, С.В.Нарышкина, Е.Ю.Афанасьева // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып.53. С.36–41.

7. Hyperosmolarity causes inflammation through the methylation of protein phosphatase 2A / M.Abolhassani [et al.] // Inflamm. Res. 2008. Vol. 57, №9. P.419–429.

8. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol.167, №2. P.211–277.

9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2014). URL: <http://www.ginasthma.com>.

10. Indirect airway challenges / G.F.Joos [et al.] // Eur. Respir. J. 2003. Vol.21, №6. P.1050–1068.

11. Questionnaire responses that predict airway response to hypertonic saline / J.D.Leuppi [et al.] // Respiration. 2005. Vol.72, №1. P.52–60.

12. Mihalache A., Fitting J.W. Bronchial hyperresponsiveness and its importance for the clinician // Rev. Med. Suisse. 2014. Vol.10, №451. P.2190–2192, 2194–2195.

13. Piotrowska T., Siergiejko G., Siergiejko Z. Comparison of sensitivity and specificity of two bronchial provocation tests with methacholine and hypertonic saline in bronchial hyperreactivity evaluation in asthmatics // Pol. Merkur. Lekarski. 2007. Vol.22, №128. P.126–129.

14. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of

Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P.J.Sterk [et al.] // Eur. Respir. J. 1993. Vol.6, Suppl.16. P.53–83.

## REFERENCES

1. Perelman J.M., Prikhodko A.G., Borodin E.A., Ushakova E.V. The role of oxidative stress in airway response to hyposmolar stimulus in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2014; 54:17–22 (in russian).

2. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Pirogov A.B., Borodin E.A., Ushakova E.V., Ul'yanychev N.V. Phenotypic differences and peculiarities of inflammation in asthmatics with isolated and combined airway hyperresponsiveness to cold air and distilled water. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2014; 54: 8-16 (in russian).

3. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in russian).

4. Prikhodko A.G. Respiratory tract response to hypoosmotic stimulus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2005; 21:47–52 (in russian).

5. Prikhod'ko A.G. Airway response to inhaled distilled water in patients with bronchial obstruction. *Pul'monologiya*. 2006; 2:78–82 (in russian).

6. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P., Ul'yanychev N.V., Naryshkina S.V., Afanas'eva E.Yu. Features of bronchial asthma clinical course in patients with isolated and combined airway hyperresponsiveness to cold and hypoosmotic stimuli. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2014; 53:36–41 (in russian).

7. Abolhassani M., Wertz X., Pooya M., Chaumet-Riffaud P., Guais A., Schwartz L. Hyperosmolarity causes inflammation through the methylation of protein phosphatase 2A. *Inflamm. Res.* 2008; 57(9):419–429.

8. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(2):211–277.

9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2014). Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).

10. Joos G.F., O'Connor B., Anderson S.D., Chung F., Cockcroft D.W., Dahlén B., DiMaria G., Foresi A., Hargreave F.E., Holgate S.T., Inman M., Lötvalld J., Magnussen H., Polosa R., Postma D.S., Riedler J. Indirect airway challenges. *Eur. Respir. J.* 2003; 21(6):1050–1068.

11. Leuppi J.D., Anderson S.D., Brannan J.D., Belousova E., Reddel H.K., Rodwell L.T. Questionnaire responses that predict airway response to hypertonic saline. *Respiration* 2005; 72(1): 52–60.

12. Mihalache A., Fitting J.W. Bronchial hyperresponsiveness and its importance for the clinician. *Rev. Med. Suisse* 2014; 10(451):2190–2192, 2194–2195.

13. Piotrowska T., Siergiejko G., Siergiejko Z. Comparison of sensitivity and specificity of two bronchial provocation tests with methacholine and hypertonic saline in bronchial hyperreactivity evaluation in asthmatics. *Pol Merkur. Lekarski* 2007; 22(128):126–129.

14. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J-L. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl.16):53–83.

Поступила 21.04.2015

Контактная информация

Евгения Юрьевна Афанасьева,

аспирант лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: [evgeniyanannev@yandex.ru](mailto:evgeniyanannev@yandex.ru)

Correspondence should be addressed to

Evgeniya Yu. Afanas'eva,

MD, Postgraduate student of Laboratory of Functional Research of Respiratory System,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: [evgeniyanannev@yandex.ru](mailto:evgeniyanannev@yandex.ru)