

Л.Ю. НИКИТИНА, Ю.А. ПЕТРОВСКАЯ, С.Ш. ГАСЫМОВА, А.А. УЛЬЯНОВ, Т.В. ШАШКОВА
Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

УДК 796:591.22

Бронхоспазм физической нагрузки у спортсменов: современное состояние проблемы

Никитина Лидия Юрьевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии
628012, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, тел. 8-908-882-86-20

Представленный обзор литературы посвящен вопросу бронхоспазма физической нагрузки (БФН) у спортсменов и включает некоторые аспекты эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Физическая нагрузка является одним из наиболее значимых триггеров при бронхиальной астме (БА), БФН определяется у 90% пациентов с астмой. В общей популяции распространенность БФН — более 10%. Однако данный феномен определяется и у лиц без какой-либо респираторной симптоматики. Особенно актуальна данная проблема у спортсменов. Высокая распространенность БФН в спорте высоких достижений обусловлена интенсивной физической нагрузкой, влиянием климатических факторов и условий тренировочного процесса.

Ключевые слова: бронхоспазм физической нагрузки, бронхиальная астма, спортсмены.

L.Y. NIKITINA, Y.A. PETROVSKAYA, T.V. SHASHKOVA, S.SH. GASIMOVA, A.A. ULYANOV
Khanty-Mansiysk State Medical Academy

Bronchospasm exercise in athletes: current status

The review of literature devoted to the issue of exercise induced bronchospasm (BEI) in athletes, and includes some aspects of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Physical activity is one of the most important trigger for bronchial asthma (BA), BEI is determined 90% of patients with asthma; in the general population prevalence of BEI — more than 10%. However, this phenomenon is defined and in patients without any respiratory symptoms. This problem is particularly acute in athletes. High prevalence of BEI in the sport of high achievements is due to intense physical activity, the influence of climatic factors and conditions of the training process.

Keywords: bronchospasm, physical activity, asthma, athletes.

Бронхоспазм физической нагрузки (БФН) характеризуется транзиторным сужением дыхательных путей в результате выполнения физических упражнений [1]. При этом физическая нагрузка вызывает снижение показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) в пределах 5%, тогда как при БФН регистрируется уменьшение ОФВ1 на 10-15% и более от исходного показателя. У большинства больных астмой физическая нагрузка провоцирует симптомы и ухудшение функции внешнего дыхания, однако распространенность собственно БФН значительно шире, поскольку этот клинический феномен сопровождает хроническую обструктивную болезнь легких, аллергический ринит, а также встречается у практически здоровых людей, не имеющих заболеваний дыхательных путей или атопии.

Проблема БФН является наиболее актуальной у лиц, занимающихся спортом. Распространенность астмы и БФН сре-

ди спортсменов значительно выше, чем в популяции в целом и составляет порядка 25% в сравнении с 5% в популяции. Возможно, это является следствием непосредственно больших физических нагрузок или более тщательного медицинского обследования (более активная провокация и большая вероятность регистрации бронхиальной обструкции). Необходимо отметить, что БФН и бронхиальная астма, вероятно, являются разными состояниями, поскольку в первом случае речь идет об эпизодах обструкции, спровоцированных исключительно физической нагрузкой, в то время как во втором — о хроническом воспалительном заболевании, при котором симптомы связаны и с другими триггерами.

Вместе с тем спортсмены, регулярно занимающиеся спортом и имеющие БФН, будут испытывать симптомы обструкции постоянно. Более того, как описано ниже, физическая нагрузка может провоцировать воспаление дыхательных путей с син-

тезом цистеиниловых лейкотриенов, лейкоцитарной инфильтрацией слизистой и некоторыми другими признаками, характерными для астмы. В такой ситуации различия между БФН и собственно бронхиальной астмой становятся очень нечеткими. К сожалению, не существует диагностических критериев, которые позволили бы дифференцировать БФН и астму у спортсменов, поэтому интерпретировать результаты исследований в этой области достаточно сложно: большинство авторов не указывают долю пациентов с астмой среди обследованных либо объединяют эти группы при анализе данных.

Вне зависимости от диагноза астмы, БФН у спортсменов является очень частым состоянием (11-50%), которое, безусловно, может существенно ограничивать физическую производительность и спортивные результаты. В ряде исследований установлено, что наличие клинических симптомов затрудненного дыхания, по результатам опроса пациентов, не является достоверным показателем БФН и требует объективного подтверждения в виде исследования функции внешнего дыхания после выполнения физической нагрузки [2].

Для того чтобы иметь возможность пользоваться препаратами, существенно влияющими на БФН и бронхиальную гиперреактивность, спортсмен должен иметь «установленный» диагноз астмы, а также иметь диагностически значимое снижение показателя ОФВ1, продемонстрированное в бронхопровокационных тестах. Международный олимпийский комитет предъявляет строгие требования к функциональным тестам для диагностики обструкции, например, метахолиновый тест будет считаться положительным при PC20 2 мг/мл. Это существенно строже, чем необходимые для диагностики БФН 10% снижения ОФВ1 при выполнении физической нагрузки.

Занятия спортом в условиях низких температур — важнейший фактор, провоцирующий развитие БА+БФН. Так, обследование спортсменов США, участвовавших в зимних Олимпийских играх 1998 года, выявило наличие БФН у 23% (26% — женщины, 18% — мужчины) [3]. Наибольшая распространенность БФН зарегистрирована среди лыжников стайеров [4]. По данным Nystad et al. [5], 10% норвежских атлетов имеют БА и БФН в сравнении с 6,9% в общей популяции. На основании этих данных следует сделать вывод о том, что БА+БФН преобладает в популяции спортсменов, занимающихся зимними видами спорта (почти каждый четвертый атлет!), что, однако, не мешает им успешно участвовать и побеждать в соревнованиях самого высокого уровня. Распространенность БА и БФН также достаточно высока среди бегунов на длинные дистанции [2]. В этой популяции спортсменов БА+БФН были выявлены у 14% обследованных.

Патофизиологические механизмы бронхоспазма физической нагрузки

Изучению патофизиологических механизмов формирования БА+БФН были посвящены многие исследования последних лет. Тем не менее по-прежнему не существует общепринятой точки зрения и достаточно обоснованных исследованиями объяснений феномена изолированного БФН. В современной литературе представлены две конкурирующие гипотезы возникновения БФН. Термальная гипотеза связана с ролью дыхательных путей в процессах теплообмена. В воздухоносных путях происходит теплообмен между слизистой бронхиального дерева и воздушным потоком. Согласно термальной гипотезе, более интенсивное охлаждение слизистой бронхов при выполнении физических упражнений (за счет большей вентиляции) сопровождается ее быстрым компенсаторным разогревом, расширением сосудов, увеличением проницаемости сосудистой стенки и отеком, что суммарно ведет к сужению просвета дыхательных путей.

Вторая гипотеза, так называемая осмотическая, предполагает, что во время физической нагрузки происходит испарение влаги с поверхности воздухоносных путей, за счет чего жидкость, оставшаяся на поверхности бронхов обретает гиперосмолярные свойства [1]. По градиенту концентрации вода из окружающих клеток устремляется в межклеточное пространство, в результате чего клетки уменьшаются в объеме. В свою очередь «высушивание» слизистой и увеличение осмолярности тканей сопровождается дегрануляцией тучных клеток — ключевым событием, приводящим к высвобождению провоспалительных медиаторов и сокращению гладкой мускулатуры бронхов. Вероятно, данные теории могут быть приведены к общему знаменателю, принимая во внимание тот факт, что холодный воздух не только охлаждает дыхательные пути, но и вызывает их дегидратацию.

Важную роль в механизмах астмы в сочетании с БФН играют медиаторы воспаления. Наиболее значимым воспалительным медиатором ранее считали гистамин, однако в настоящее время простагландины и лейкотриены (ЛТ) признаны основными факторами, определяющими как степень тяжести, так и продолжительность симптомов БА. Цистеиниловые ЛТ способствуют развитию бронхоспазма, привлечению эозинофилов в очаг воспаления, увеличению проницаемости эндотелиальных мембран (отек), увеличению секреции мокроты, пролиферации гладкой мускулатуры и ремоделированию бронхов [6]. Среди цистеиниловых ЛТ наибольшей биологической активностью обладает ЛТ C₄, который в дальнейшем через ЛТ D₄ преобразуется в стабильный конечный метаболит ЛТ E₄, экскретируемый с мочой. В связи с быстрой элиминацией ЛТ E₄ через почки его уровень отражает общий синтез ЛТ в легких [7, 8]. Работы по изучению метаболизма медиаторов продемонстрировали увеличение экскреции ЛТ E₄ и метаболита простагландина D₂ (9α,11β-простагландина F₂) с мочой после выполнения пациентами физической нагрузки. Современные исследования выявили достоверное увеличение уровня гистамина, цистеиниловых ЛТ и триптазы в индуцированной мокроте пациентов с БА+БФН через 30 минут после выполнения физической нагрузки. Концентрация гистамина и ЛТ в мокроте уменьшалась после приема лоратадина и монтелукаста. До приема данных препаратов показатели уровня цистеиниловых ЛТ были достоверно выше в мокроте пациентов с БА+БФН, в сравнении с контрольной группой и БА без БФН.

Актуальным является исследование особенностей патогенеза БФН у практически здоровых людей. В настоящее время доказано, что такие пациенты входят в группу риска по формированию БА [9]. По данным ряда авторов, у активно тренирующихся спортсменов с БФН происходит достоверное увеличение экскреции ЛТ E₄ и 9α,11β-простагландина F₂ с мочой, а также показателей ЛТ C₄ и V₄ плазмы крови после интенсивной физической нагрузки. Кроме того, физическая нагрузка оказывает мощное стимулирующее воздействие на продукцию цистеиниловых ЛТ, усиливая экспрессию генов, кодирующих 5-липоксигеназный путь трансформации арахидоновой кислоты.

Данные об участии NO в патогенезе БФН противоречивы. Исследование Kanazawa H. et al. было посвящено изучению взаимосвязи тяжести БА+БФН и проницаемости сосудов воздухоносных путей [10]. У 25 пациентов с астмой и 12 здоровых добровольцев определяли показатели воспаления слизистой бронхов, уровень NO, проницаемость сосудистой стенки (уровень альбумина в индуцированной мокроте и сыворотке). Увеличение проницаемости сосудов бронхов, предположительно вызванное избыточной продукцией NO, коррелировало со степенью тяжести заболевания. Причем концентрация NO в случае БА+БФН была достоверно больше, чем у обследованных

Таблица 1.

Влияние интенсивных тренировок на состояние дыхательных путей пловцов

Показатель	Активные тренировки		Отсутствие активных тренировок	
	Исходно	Через 5 лет	Исходно	Через 5 лет
БГР	44%	50%	31%	12%
Астма	31%	44%	23%	4%

с астмой без БФН [24]. Выявлена отрицательная корреляция между продукцией NO и уровнем ОФВ₁. Полученные данные свидетельствуют о том, что избыточная выработка NO ассоциирована с БА в сочетании с БФН и влияет на выраженность обструкции дыхательных путей. Кроме того, ингибирование синтеза NO приводит к уменьшению степени тяжести данной формы заболевания. Тем не менее в литературе встречаются данные об отсутствии взаимосвязи между уровнем NO и течением БА+БФН [11].

Изучение клеточного состава и уровня биологически активных веществ в индуцированной мокроте (ИМ) при БА+БФН также важно для оценки текущего воспаления дыхательных путей. Исследование клеточного состава и уровня медиаторов воспаления в ИМ 25 пациентов с БА+БФН выявило достоверно большее количество эозинофилов в данной группе по сравнению с показателями здоровых людей и пациентов с положительным метахолиновым тестом. Уровень эозинофильного катионного белка в мокроте обследованных всех групп не менялся. В другом исследовании, проведенном среди пловцов, обнаружено достоверно большее количество эозинофильной пероксидазы в сравнении с показателями группы контроля [12]. Отмечена выраженная корреляция воспаления бронхиального дерева (показатели ИМ) с выраженностью клинических симптомов. Пловцы, испытывающие симптомы бронхоспазма во время тренировок, характеризовались большей ($p < 0,05$) эозинофилией ИМ (7,6%) по сравнению со здоровыми коллегами (0,7%). Причем уровень БГР в провокационном тесте с гистамином при наличии симптоматики БФН был достоверно выше.

Согласно опубликованным данным, в образцах ИМ и бронхиальных биоптатах пловцов [12], хоккеистов [13] и лыжников [14] выявлен смешанный тип воспаления с участием эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов, при этом была установлена взаимосвязь выраженности воспалительных изменений с клиническими параметрами, такими как БФН, БГР. Привлечению эозинофилов в дыхательные пути способствуют условия повторной гипервентиляции легких при интенсивных тренировках. Изучение биоптатов бронхов молодых спортсменов лыжников [14] продемонстрировало выраженную нейтрофильную инфильтрацию, не характерную для пациентов с астмой, взятых в качестве группы сравнения. Ткани воздухоносных путей лыжников были в меньшей степени инфильтрированы тучными клетками, макрофагами и эозинофилами. У 30% обследованных была обнаружена БГР по результатам метахолинового теста. Взаимосвязь между клеточным составом биоптатов и БГР отсутствовала. Результаты работы свидетельствуют о существовании особенностей воспаления слизистой бронхов у спортсменов, тренировки которых проходят в условиях низких температур. В подтверждение этого в исследовании Larsson et al. было зарегистрировано увеличение содержания лейкоцитов и макрофагов в бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ) здоровых спортсменов, после экспозиции холодного воздуха.

По результатам 5-летнего проспективного исследования [15] при умеренном эозинофильном и лимфоцитарном воспалении дыхательных путей продемонстрировано усугубление воспаления у пловцов, продолжающих активный тренировочный

процесс. Напротив, спортсмены, прекратившие интенсивные тренировки, продемонстрировали уменьшение или исчезновение признаков воспаления бронхов, БГР (ведущего маркера активности воспаления дыхательных путей) и клинических проявлений астмы (табл. 1).

Таким образом, была показана ассоциация интенсивной физической нагрузки с выраженным воспалением дыхательных путей и клиническими проявлениями БА у предрасположенных лиц, а также полная или частичная регрессия указанных изменений после прекращения тренировок [15].

Схожие воспалительные изменения в бронхах зарегистрированы и у атлетов стайеров, где была обнаружена положительная корреляционная зависимость между интенсивностью инфильтрации воздухоносных путей клетками воспаления и уровнем выдыхаемого NO после физической нагрузки [16].

Следует отметить, что риск возникновения астмы ассоциирован с наличием и тяжестью атопии. При наличии у спортсмена атопии он возрастает в 25 раз — для тяжелоатлетов, скоростных видов спорта, в 42 раза — для бегунов на длинные дистанции и в 97 раз — для пловцов в сравнении с таковыми без атопии [17]. Кроме того, высокая распространенность БФН и астмы среди представителей атлетических видов спорта связана с многократным увеличением минутной вентиляции легких во время тренировок (до 140-180 л/мин. при норме 7-9 л/мин.), в условиях которой происходит интенсивная повторная экспозиция в легкие аэроаллергенов и поллютантов. Физические характеристики вдыхаемого воздуха (влажность, температура) также играют важную роль в возникновении БФН.

Влияние физической нагрузки на функцию иммунной системы и респираторного тракта

Интенсивная физическая нагрузка является стрессовым событием, которое сопровождается рядом изменений функции иммунной системы. Транзиторный иммунодефицит, возникающий у атлетов вследствие интенсивных тренировок, ассоциирован с возрастающим риском инфекций дыхательных путей. Частые вирусные инфекции и аллергические заболевания у атлетов связаны с изменением баланса Th1/Th2, преобладанием Th2-цитокинового профиля [18].

В последние годы пристальное внимание исследователей уделяется изучению механизмов, посредством которых осуществляется взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем при физических нагрузках. С одной стороны, при активных тренировках происходит активация симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарной систем с последующим высвобождением кортикотропного гормона, регулирующего секрецию глюкокортикостероидов (ГКС) и катехоламинов, модулирующих иммунный ответ [19]. С другой стороны, вызванный интенсивной нагрузкой стресс способствует выработке иммунокомпетентными клетками цитокинов, регулирующих синтез ГКС, воздействуя на гипоталамус. Так, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 способны стимулировать секрецию кортикотропного гормона, активировать гипоталамо-гипофизарную и симпатoadrenalовую системы.



В современной литературе представлены данные о возможном влиянии физической нагрузки на баланс продукции провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-12, интерферон- γ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Катехоламины, быстро высвобождающиеся при физической нагрузке, через специфические β_2 -адренорецепторы способны увеличивать выработку ИЛ-10 без непосредственной стимуляции Th2 клеточного звена. ГКС, выделяемые надпочечниками несколько позже, стимулируют продукцию ИЛ-4 и ИЛ-10 Т-хелперами 2-го типа, нарушая при этом баланс Th1/Th2. Таким образом, гормоны, высвобождающиеся в кровеносное русло при выполнении физических упражнений, оказывают системный эффект на баланс анти/провоспалительных цитокинов. Системное действие физической нагрузки заключается в стимуляции важнейших иммуноэндокринных механизмов с последующей избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и других продуктов активации макрофагов [19].

Диагностика

Методы диагностики астмы физического усилия у спортсменов должны быть точными и стандартизированными, поскольку ряд антиастматических препаратов запрещен международным антидопинговым комитетом. В то же время диагностические критерии данной формы заболевания не должны противоречить оптимальным фармакотерапевтическим режимам для БА+БФН, регламентированным современными рекомендательными документами. Кроме того, необходимо различать спортсменов с текущей БА+БФН, спортсменов с астмой в анамнезе, а также практически здоровых индивидов (в том числе с клиникой ринита, при наличии которой пациенты должны быть обследованы с целью выявления БА).

Диагностика БА+БФН включает тщательное изучение анамнеза, клинических симптомов бронхиальной обструкции, связанных с выполнением физической нагрузки, показателей функции внешнего дыхания и данных провокационных тестов. Исследование клинических показателей, взаимосвязи симптомов с выполнением нагрузки, а также ранее получаемой терапии выполняется при помощи заполнения пациентами специализированных вопросников. Функция внешнего дыхания у спортсменов, страдающих БА+БФН, может соответствовать общепопуляционной возрастной и половой норме.

Тесты на выявление БГР при БА+БФН могут быть прямыми (эукапническая гипервентиляция) и косвенными (метахолиновый тест). Косвенный тест является более специфичным, но менее чувствительным, в то время как прямой тест имеет большую чувствительность при меньшей специфичности. При выполнении одностадийного или мультистадийного теста эукапнической гипервентиляции снижение ОФВ₁ на 10 и более процентов подтверждает наличие у спортсмена БГР.

В современной клинической практике с целью выявления БГР наиболее часто используется стандартный метахолиновый тест. Согласно критериям, разработанным Олимпийским комитетом (пересмотр от 2006 г., Турин), провокационная концентрация метахолина, при которой происходит падение ОФВ₁ на 20%, (ПК20) <2 мг/мл и ПК20 <13,2 мг/мл у атлетов, принимающих топические стероиды, является достаточной для диагностики тяжелой и среднетяжелой астмы соответственно. Однако тест может оказаться не чувствительным в случае легкой субклинической формы заболевания либо в случае хорошего контроля астмы.

Тест с физической нагрузкой. У 80% пациентов с клиническими проявлениями астмы выполнение физических упражнений провоцирует обструкцию бронхов. В связи с этим нагрузка используется в качестве провоцирующего фактора для определения бронхообструкции физического усилия у пациентов

с астмой. БФН не может быть исключена при отсутствии БГР по результатам метахолинового теста. Кроме того, 30% спортсменов атлетических видов спорта, демонстрируют наличие БФН, и только у 5% атлетов регистрируется клиника астмы. При занятиях спортом в условиях холодного климата частота БФН без клинических проявлений астмы у спортсменов может быть выше. Предпочтительный вид физической нагрузки, используемой в данном тесте, должен соответствовать тому виду спорта, которым занимается обследуемый.

Предполагая, что основными причинами БФН являются испарение воды и охлаждение слизистой бронхов (патогенетические гипотезы), протокол теста с физической нагрузкой должен проводиться при строго определенных условиях. Так, следует достигать высокого уровня вентиляции легких, превышающего ОФВ₁ в 15-22 раза, а влажность вдыхаемого воздуха должна составлять < 50% (< 10 мг/л воды) [19]. В качестве физической нагрузки используются бег, либо тредмил, либо велоэргометр. Предпочтительным является использование велоэргометра, так как в этом случае возможно наиболее точное дозирование физической нагрузки. Для мониторинга интенсивности нагрузки используется максимальный уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС_{max}=220-возраст, лет) [20, 21]. В качестве альтернативы может быть применен уровень потребления кислорода.

Протокол теста включает быстрое (в течение 3-4 минут) увеличение интенсивности нагрузки до 60, 75 и 90% в 1-ю, 2-ю и 3-ю минуту соответственно, с последующим поддержанием ее на достигнутом уровне на протяжении 4-6 минут [20, 21]. Исследование функции внешнего дыхания выполняется по окончании теста, а также через 20 минут. Падение уровня ОФВ₁ на 15% и более от исходного показателя является диагностическим критерием БФН. При условии, что пациент не принимает ингаляционных или системных кортикостероидов, уменьшение ОФВ₁ на 15-24% считается легким, на 25-49% — средним и на 50% и более — выраженным. У пациентов с БФН в большинстве случаев происходит снижение ОФВ₁ уже в первые 10 минут после прекращения теста, восстановление показателя происходит в течение 30 минут отдыха. Для увеличения вероятности положительного результата теста следует отменить бронходилататоры на период, сопоставимый с продолжительностью их действия [20, 21].

Современные аспекты терапии бронхиальной астмы / бронхоспазма физической нагрузки

Современная фармакотерапия позволяет больным с БА+БФН успешно переносить физическую нагрузку, вместе с этим ряд препаратов, по мнению тренеров и самих спортсменов, повышают физическую производительность, что ведет к использованию диагноза «астма» в качестве прикрытия для «официального» применения подобных средств (в первую очередь β_2 -агонистов). Необходимо также отметить, что значительная доля пациентов, занимающихся спортом и имеющих бронхиальную астму, не получают адекватной базисной терапии, ограничиваясь лишь использованием бронходилататоров, что повышает вероятность внезапных неблагоприятных исходов. Определенной проблемой также является фактически неконтролируемое использование β_2 -агонистов спортсменами, не имеющими астмы и БФН, которое не только приводит к гипокалиемии, но также на фоне повышения потребности миокарда в кислороде (при физической нагрузке) может сопровождаться выраженными инотропным, хронотропным и электрофизиологическими эффектами этих препаратов и возрастанием риска развития ишемии сердечной мышцы и аритмий. Известно, что эти лекарственные средства не повышают физическую производительность у лиц, не имеющих БФН. Складывается



ся ситуация, при которой спортсмены, имеющие астму, зачастую не получают необходимого лечения, а лица, не имеющие БФН, используют препараты, не приводящие к улучшению спортивных результатов, что, безусловно, повышает определенные медицинские риски, связанные с неконтролируемым течением заболевания и возможными побочными эффектами β_2 -агонистов.

Ингаляционные β_2 -агонисты. Использование β_2 -агонистов короткого действия, предшествующее физической нагрузке, — важный раздел стратегии ведения пациентов с БА+БФН [22, 23]. По данным плацебоконтролируемых исследований препараты этой группы обладают протективным эффектом в отношении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [24, 25]. Впервые в 1993 году медицинская комиссия Международного Олимпийского комитета разрешила использование у спортсменов двух β_2 -агонистов короткого действия: сальбутамола и тербуталина. Их применение должно было быть продекларировано и обосновано специальным врачом заключением. Неоднозначное отношение к использованию этих препаратов было связано с результатами исследований на животных, согласно которым системные β_2 -агонисты с больших доз оказывают влияние на скелетную мускулатуру и кардиомиоциты. Однако в настоящее время отсутствуют достоверные сведения об улучшении спортивных результатов у атлетов, принимающих β_2 -агонисты короткого действия.

Применение спортсменами длительнодействующего β_2 -агониста сальметерола было разрешено в 1996, а формотерола — в 2002 году. Согласно результатам плацебоконтролируемых исследований сальметерол обладает 12-часовым протективным эффектом в отношении БФН, в то время как сальбутамол теряет его уже через 6 часов после применения. Однако постоянное использование сальметерола сопровождается уменьшением продолжительности его действия с 12 до 9 часов. Работа Nelson et al., посвященная изучению 20 пациентов с БА+БФН, продемонстрировала уменьшение продолжительности терапевтического эффекта сальметерола в период с 1-го по 14-й дни применения с ее последующей стабилизацией. Несмотря на то, что профилактическое действие препарата в отношении бронхоспазма несколько уменьшается с течением времени, сальметерол обеспечивает продолжительную (до 24 недель) защиту от метахолин-индуцированной бронхоконстрикции. Тем не менее, согласно современным рекомендательным документам по ведению больных БА, применение сальметерола целесообразно в случае персистирующего течения заболевания в качестве дополнения к базисной терапии ингаляционными кортикостероидами (ИГКС).

Другой β_2 -агонист длительного действия формотерол также предотвращает развитие бронхоспазма у больных БА+БФН. Исследование Ferrari et al. выявило достоверно меньшее снижение показателя $ОФВ_1$ через 15 минут и 4 часа после проведения теста с физической нагрузкой по сравнению с плацебо у 14 пациентов, занимавшихся атлетическими видами спорта. Однако регулярное применение препарата в течение 4 недель приводит к развитию тахифилаксии [26], что свидетельствует о предпочтительном использовании формотерола у спортсменов в режиме «по требованию».

По результатам исследования Richter et al., сравнительная эффективность приема сальметерола 50 мкг, формотерола — 12 мкг и тербуталина — 500 мкг у 25 пациентов с БФН была сопоставима, а терапия формотеролом и тербуталином сопровождалась более быстрым началом действия препаратов. Как и при использовании β_2 -агонистов короткого действия, применение сальметерола и формотерола не сопровождалось увеличением переносимости продолжительных и интенсивных

физических нагрузок у атлетов и не влияло на результаты спортивных соревнований [27].

Антилейкотриеновые препараты. Назначение антилейкотриеновых препаратов у спортсменов, занимающихся атлетическими видами спорта, является высокоэффективной профилактикой БФН. Так, применение зафирлукаста в дозе 20 и 80 мг пациентам с БА+БФН предотвращало развитие бронхообструкции в тесте с физической нагрузкой в течение 2 и 8 часов соответственно, в сравнении с группой пациентов, получивших плацебо, но предварительно пролеченных ИГКС. Однако превентивный эффект зафирлукаста в отношении БФН не является дозозависимым.

Согласно результатам плацебоконтролируемого исследования Steinshamn S. et al., монтелукаст обладает способностью уменьшать падение $ОФВ_1$ после физической нагрузки и увеличивать скорость преодоления дистанции у бегунов с БА+БФН. Тем не менее изучение эффекта монтелукаста у здоровых атлетов показало отсутствие влияния препарата на исходный уровень $ОФВ_1$ и каких-либо других предпочтительных эффектов.

Таким образом, препараты данной группы могут использоваться в качестве альтернативы премедикации β_2 -агонистами у пациентов с БА+БФН. Отсутствие значимых противопоказаний для применения антилейкотриенов, а также разрешение Международного олимпийского комитета на их неограниченное использование послужили причиной популярности данных препаратов у спортсменов.

Топические стероиды. Основопологающим терапевтическим подходом к лечению персистирующей БА (в том числе и БА+БФН) является назначение ИГКС [28]. В период с 1993 по 2002 г. их использование спортсменами требовало заполнения соответствующей медицинской декларации. В наши дни Международным олимпийским комитетом разрешено свободное применение препаратов данной фармакологической группы. Подтверждением эффективности ИГКС при астме физического усилия являются результаты исследования Jonasson G. et al., в котором 57 детям с БА+БФН, ранее не принимавшим ИГКС, был назначен будесонид в низких дозах. Обследованные были рандомизированы в следующие фармакотерапевтические группы: 1) 100 мкг будесонида утром, 2) 200 мкг утром, 3) 100 мкг 2 раза в день, 4) плацебо. Продолжительность лечебного периода составила 12 недель. Исходное снижение $ОФВ_1$ в тесте с физической нагрузкой было 22%. У пациентов, принимавших будесонид, показатель уменьшился до 7,2-7,8%, в группе плацебо он составил 16,7%. В лечебных группах, принимавших будесонид в различных дозировках, результаты были сопоставимы. Исследование Pederson S. и Hansen O.R. было посвящено изучению дозозависимого эффекта будесонида у детей со среднетяжелым течением астмы физического усилия, ранее не получавших базисную терапию. Помимо функции внешнего дыхания, оценивали дневные и ночные симптомы заболевания, утренние и вечерние показатели ПСВ. Исходная дозировка препарата 100 мкг/сутки увеличивалась каждые 4 недели лечебного периода до 200 и 400 мкг/сутки соответственно. Выявлено дозозависимое увеличение исходного уровня $ОФВ_1$. С увеличением дозы будесонида усиливался его защитный эффект в отношении бронхоспазма физического усилия. При использовании будесонида в дозе 400 мкг/сутки падение $ОФВ_1$ в тесте с физической нагрузкой было минимальным. Клинические проявления заболевания были сопоставимы при всех изученных дозировках препарата.

В последние годы были выполнены проспективные плацебоконтролируемые исследования эффективности Флутиказона пропионата (ФП) у пациентов с БА+БФН, ранее не получавших



ИГКС. Прием ФП был ассоциирован с достоверно меньшим снижением ОФВ₁ в тесте с физической нагрузкой, данные изменения сохранялись на протяжении 24-недельного лечебного периода. Использование ФП в качестве базисной терапии сопровождалось статистически значимым уменьшением БГР в тесте с метахолином к концу 6-й недели терапии. Ряд исследователей (Thio B.J. et al.) выявили дозозависимый эффект ФП, согласно которому при назначении более высоких доз препарата увеличивается и продлевается его защитное действие в отношении БГР и, как следствие, уменьшается частота обострений астмы. Согласно результатам работы по изучению воздействия однократного применения ФП на БФН даже однократное применение препарата в дозе 1000 мкг оказывает профилактическое действие на бронхоконстрикцию, вызванную физической нагрузкой.

Таким образом, все вышеописанные исследования свидетельствуют о том, что назначение ИГКС пациентам с БА+БФН является оправданным. Данная группа препаратов эффективно блокирует клинические проявления заболевания, а также основополагающий патофизиологический механизм астмы — БГР. В свою очередь уровень гиперреактивности бронхов может быть использован в качестве маркера протективного действия топических стероидов.

Заключение

Физическая нагрузка является наиболее распространенным триггером персистирующей БА. Крайне актуальным представляется определение БФН у спортсменов, так как профессиональная деятельность данной категории пациентов связана с регулярными и интенсивными физическими нагрузками. В отсутствие клинической симптоматики астмы идентификация БФН осуществляется при помощи исследования функции внешнего дыхания в тесте с физической нагрузкой. Первоочередной целью лечения БА+БФН служит достижение нормального уровня активности пациентов. Терапия заболевания основана на достижении контроля над астмой. С этой целью в качестве наиболее эффективного противовоспалительного лечения следует назначать ИГКС. Адекватный контроль БА+БФН при отсутствии симптомов позволяет спортсменам вести полноценный образ жизни, поддерживать нормальную активность и ставить перед собой те же цели, что и их здоровые коллеги.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson S.D., Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 2000; 106 (3): 453-9.
- Thole R.T., Sallis R.E., Rubin A.L. et al. Exercise-induced bronchospasm prevalence in collegiate cross-country runners. *Med Sci Sports Exerc.*, 2001; 33 (10): 1641-6.
- Weiler J.M., Ryan E.J. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games. *J Allergy Clin Immunol.*, 2000; 106 (2): 267-71.
- 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 (4): 732-7.
- Nystad W., Harris J., Borgen J.S. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.*, 2000; 32 (2): 266-70.
- Holgate S.T., Peters-Golden M., Panettieri R.A. et al. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol.*, 2003; 111: 18-36.
- Kumlin M., Stensvad F., Larsson L. et al. Validation and application of a new simple strategy for measurements of urinary leukotriene E4 in humans. *Clin Exp Allergy*, 1995; 25: 467-479.
- Silkoff P.E. Noninvasive measurement of airway inflammation using exhaled nitric oxide and induced sputum. *Clin Chest Med.*, 2000; 21: 345-360.

- Anderson S.D., Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol.*, 2000; 106 (3): 419-28.
- Kanazawa H., Asai K., Hirata K. et al. Vascular involvement in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *Chest*, 2002; 122 (1): 166-70.
- De Gouw H.W., Marshall-Partridge S.J., Van Der Veen H. Role of nitric oxide in the airway response to exercise in healthy and asthmatic subjects. *J Appl Physiol.*, 2001; 90 (2): 586-92.
- Helenius I.J., Ryttil P., Metso T. et al. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy*, 1998; 53: 346-352.
- Lumme A., Haahtela T., Öunap J. et al. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma in elite ice hockey players. *Eur Respir J*, 2003; 22: 113-117.
- Karjalainen E.M., Laitinen A., Sue-Chu M. et al. Evidence of airway inflammation and remodelling in ski athletes with and without bronchial responsiveness to metacholine. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2000; 161: 2086-2091.
- Helenius I.J., Ryttil P., Sarna S. et al. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol.*, 2002; 109: 962-968.
- Bonsignore M.R., Morici G., Vignola A.M. et al. Increased airways inflammatory cells in endurance athletes: what do they mean? *Clin Exp Allergy*, 2003; 33: 14-21.
- Helenius I.J., Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *Rostrum. J Allergy Clin Immunol.*, 2000; 106: 444-452.
- Lapucci G., Rasi G., Bonini S., AIDA Study Group. Allergy and infectious diseases in athletes. *J Allergy Clin Immunol.*, 2003; 111: S142.
- Bonini S., Bonini M., Bousquet J. et al. Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GALEN. *Allergy*, 2006; 61: 681-692.
- ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. Clinical exercise testing with reference to lung disease: indications, standardization and interpretation strategy. *Eur Resp J*, 1997; 10: 2662-2689.
- ATS Committee on Proficiency Standard for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing, 1999. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2000; 161: 309-329.
- Hull J.H., Hull P.J., Parsons J.P., Dickinson J.W., Ansley L. Approach to the diagnosis and management of suspected exercise-induced bronchoconstriction by primary care physicians. *BMC Pulm Med.*, 2009; 9: 29.
- Mickleborough T.D., Lindley M.R., Turner L.A. Comparative effects of a high-intensity interval warm-up and salbutamol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. *Int J Sports Med.*, 2007; 28 (6): 456-62.
- Hancox R.J., Subbarao P., Kamada D. et al. Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2002; 15: 165 (8): 1068-70.
- Hawthornthwaite R.J., Sykes A.P., Faris M. et al. Albuterol HFA is as effective as albuterol CFC in preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2002; 88 (5): 473-7.
- Ferrari M., Balestreri F., Barattieri S. et al. Evidence of the rapid protective effect of formoterol dry-powder inhalation against exercise-induced bronchospasm in athletes with asthma. *Respiration*, 2000; 67 (5): 510-3.
- Richter K., Janicki S., Jorres R.A. et al. Acute protection against exercise-induced bronchoconstriction by formoterol, salmeterol and terbutaline. *Eur Respir J*, 2002; 19 (5): 865-71.
- Gotshall R.W. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs*, 2002; 62 (12): 1725-39.