УДК 616.248:616.31-07

О. В. СКОРОХОДКИНА, А. В. ЛУНЦОВ
Казанский государственный медицинский университет
Республиканская клиническая больница МЗ РТ

Значимость бронхомоторных тестов в клинической диагностике бронхиальной астмы

Скороходкина Олеся Валерьевна
доктор медицинских наук,
доцент кафедры клинической иммунологии с аллергологией КГМУ
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: (843) 261-74-11

В обзоре отражены современные представления об использовании бронхомоторных тестов в клинической диагностике бронхиальной астмы. Даны характеристики и обсуждается место в диагностическом процессе пробы с бронхолитиком и исследований, направленных на выявление бронхиальной гиперреактивности: ингаляционных проб с гистамином и метахолином, гипертоническим раствором хлорида натрия, пробы с физической нагрузкой.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, бронхомоторные тесты, бронхиальная гиперреактивность.*

O. V. SKOROKHODKINA, A. V. LUNTSOV

Significance of challenge tests in clinical diagnostics of bronchial asthma

The modern representations about using of challenge tests in clinical diagnostics of bronchial asthma are reflected in the review. Bronchodilatation test and tests directed on revealing of bronchial hyperresponsiveness (challenge tests with histamine, metaholine and hypertonic solution of sodium chloride, exercise challenge test) are characterized and their place in diagnostic process is discussed.

Keywords: *bronchial asthma, challenge tests, bronchial hyperresponsiveness.*

В соответствии с современными согласительными документами, регламентирующими вопросы диагностики и лечения бронхиальной астмы, диагноз заболевания устанавливается на основании наличия характерных для бронхиальной обструкции респираторных расстройств, данных объективного обследования, оценки функции легких (с помощью спирометрии или пикфлоуметрии), а также данных аллергологического статуса [1, 2, 3, 4]. При этом, несмотря на необходимость комплексной оценки клинических симптомов, данных лабораторных исследований, ключевым методом для подтверждения диагноза бронхиальной астмы и оценки тяжести состояния у всех больных является исследование функции внешнего дыхания [5, 6]. Согласно рекомендациям международного консенсуса GINA [2] к диагностическим критериям, специфичным для бронхиальной астмы, относится выявление по результатам исследования спирометрии обратимости и вариабельности показателей функции внешнего дыхания в тесте с β2-адреномиметиком: общепринятым критерием подтверждения бронхиальной астмы является прирост ОФВ1 на 12% и более (или 200 мл и более) после ингаляции β2-адреномиметика по сравнению с исходными значениями.

Таким образом, для верификации диагноза бронхиальной астмы необходимо объективное выявление наличия бронхообструктивного синдрома. Кроме того, необходимо подтвердить обратимость этих изменений спонтанно, под воздействием противовоспалительной терапии или при осуществлении бронхомоторных тестов на бронходилатацию, стандартом проведения которых, как нами уже указывалось, в настоящее время является ингаляционная проба с 200-400 мкг сальбутамола [2]. В то же время, по данным GINA (2006) [2], в случае если пациент получает соответствующее противовоспалительное лечение, чувствительность бронходилатационного теста может быть низкой. С целью повышения информативности исследования рекомендуется проведение пробы с бронходилататором

неоднократно, в процессе динамического наблюдения. В этом случае пациенты даже с наличием длительного бессимптомного периода заболевания (бронхиальной астмы в стадии стойкой ремиссии) могут демонстрировать положительные результаты теста с β2-адреномиметиком. Следовательно у данных пациентов сохраняется наличие вариабельности бронхиальной проходимости, что является актуальным, в том числе и при обследовании пациентов подросткового и юношеского возраста, с учетом частых ремиссий бронхиальной астмы в этом возрастном периоде.

Однако, несмотря на безусловно высокую информационную значимость теста с бронхолитиком в диагностике бронхиальной астмы, существуют клинические ситуации, особенно при легком течении заболевания, когда не удается выявить обструктивных изменений функции внешнего дыхания и, соответственно, определить их обратимый характер [7]. В этом случае с целью установления диагноза бронхиальной астмы обоснованным является использование в диагностическом процессе тестов, направленных на выявление синдрома бронхиальной гиперреактивности, являющегося обязательной составляющей патогенеза заболевания. Наличие гиперреактивности бронхов у больного с бронхиальной астмой в настоящее время можно диагностировать, используя тесты с фармакологическими агентами (метахолином, гистамином, маннитолом) или пробы с гипо- и гиперосмолярными растворами, а также с использованием физической нагрузки [2, 8, 9].

Современное понимание термина «бронхиальная гиперреактивность» (БГР) подразумевает наличие повышенного ответа бронхиального дерева на специфические и неспецифические стимулы [10]. Впервые термин «бронхиальная гиперреактивность» появился в работах R. Tiffenau в 1959 г. [11]. Особенный интерес изучение БГР представляет в популяционных исследованиях. К настоящему времени существует достаточное количество данных, указывающих на наличие наследственной предрасположенности к формированию синдрома БГР. При этом следует отметить, что тип наследования степени БГР и уровня IgE скорее всего полигенный, причем гены, участвующие в контроле продукции IgE и БГР, перекрываются лишь частично. Особое внимание привлекает хромосома 5, поскольку в регионе 5q31-5q33 сосредоточены гены, которые по своим функциональным свойствам могут иметь прямое отношение к бронхиальной астме. Они кодируют продукцию IL4, экспрессию β2-адренорецептора, а также синтазы лейкотриена С4 или рецептора кортикостероидов [12].

В тоже время при выявлении и оценке синдрома БГР необходимо иметь в виду возможность развития его у пациентов не только с бронхиальной астмой, но и другими заболеваниями. Так, бронхиальная гиперреактивность может отмечаться у пациентов с аллергическим ринитом [13, 14], а также у больных с бронхиальной обструкцией, обусловленной муковисцидозом или хронической обструктивной болезнью легких [15]. Кроме того, Rihoux [16] сообщает о повышенной готовности к бронхообструкции и развитию в последующем заболевания у различных групп пациентов без клинических проявлений бронхиальной астмы, то есть о возможности наличия «бессимптомной» бронхиальной гиперреактивности. Более того, при длительном наблюдении за детьми, демонстрирующими наличие подобного состояния, был выявлен повышенный риск формирования у них бронхиальной астмы в последующем [17]. В связи с этим тесты, направленные на выявление бронхиальной гиперреактивности, хотя и являются чувствительным методом диагностики, тем не менее трактовка их результатов должна осуществляться обязательно в совокупности с данными клинической картины и другими объективными признаками заболевания [2].

Зафиксировать наличие БГР, как нами уже указывалось, можно с помощью специальных тестов, основанных на различных провокационных пробах с измерением функции внешнего дыхания [18, 19, 20]. Существуют «прямые» и «непрямые» методы оценки БГР. Общепринятым исследованием БГР «прямым» путем являются провокационные тесты с гистамином или метахолином. Реакция оценивается по выраженности бронхоспазма в ответ на непосредственное действие препаратов на гладкую мускулатуру бронхов.

«Непрямым» методом оценки БГР является регистрация бронхоконстрикции на физическую нагрузку, на сухой холодный воздух, ингаляцию через небулайзер гипо- или гиперосмолярных растворов хлорида натрия или ингаляцию маннитола [21, 22]. В этом случае под действием раздражителей высвобождаются фармакологически активные субстанции из секретирующих клеток, косвенно приводя к спазму гладкой мускулатуры [8]. Следует отметить, что острая обструкция дыхательных путей может возникать как при изолированном сокращении гладкой мускулатуры, так и сопровождаться воспалительными изменениями в стенках дыхательных путей. Гиперемия, плазматический экссудат, отек и гиперсекреция сами по себе могут привести к сильному сужению дыхательных путей, но в комбинации с сокращением гладкой мускулатуры приводят к выраженной острой обструкции. Эти бронхоконстрикторные механизмы в разной степени вовлечены при различных провокационных тестах [8, 23].

Таким образом, в настоящее время существует возможность комплексного обследования пациентов с целью выявления бронхиальной гиперреактивности с применением различных вариантов бронхоконстрикторных тестов, имеющих отличные патофизиологические механизмы выявления бронхиальной гиперреактивности в ответ на различные провоцирующие стимулы. Следует отметить, что большинство из них широко применяются в клинике и являются хорошо изученными.

Ингаляционные пробы с фармакологическими агентами длительно используются в практической медицине и в настоящее время являются предпочтительными как в клинической, так и исследовательской практике для выявления синдрома бронхиальной гиперреактивности [8, 24].

Наиболее часто используемые фармакологические агенты — гистамин и метахолин — обеспечивают сравнимые результаты тестов, выражающиеся в сопоставимых провокационной дозе и концентрации (ПД20 и ПК20) данных веществ [25, 26]. Известно, что гистамин является одним из основных медиаторов, участвующих в развитии воспалительной реакции в стенке бронха при бронхиальной астме. Гистамин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры и в то же время значительно увеличивает сосудистую проницаемость, что лежит в основе его «прямого» бронхоконстрикторного действия [8, 9]. В ряде исследований [27] подчеркивается предпочтительность применения гистамина перед метахолином как агента с более выраженной бронхоконстрикторной активностью, более широко отражающего степень бронхиальной гиперреактивности. В свою очередь преимуществом применения метахолина может быть возможность его использования в более низких дозах, вызывающих реже побочные эффекты, нежели гистамин [28].

С целью оценки чувствительности и специфичности ингаляционных тестов с гистамином и метахолином James и Ryan [29] проанализировали результаты 18 исследований и пришли к заключению об отсутствии четких значений показателей ПК20 или ПД20, абсолютно дифференцирующих наличие или отсутствие бронхиальной астмы: обнаружено, что при использовании показателя ПД20 от 8 до 16 мг/мл чувствительность тестов составляет от 22 до 100% , а специфичность — варьирует от 70 до 100%, при снижении ПД20 до 4 мг/мл чувствительность

снижается при возрастании специфичности исследований для выявления бронхиальной астмы.

Как уже нами отмечалось, несмотря на то, что наличие бронхиальной гиперреактивности четко ассоциируется с диагнозом бронхиальной астмы, выявление положительных результатов «прямых» провокационных тестов (с гистамином и метахолином) не всегда специфично для этого заболевания и не всегда отражает наличие характерной для бронхиальной астмы клеточной инфильтрации стенки бронха [8]. Субклиническая бронхиальная гиперреактивность в тестах с метахолином и гистамином выявляется и у здоровых пациентов [30], поэтому изолированное применение только «прямых» тестов с фармакологическими агентами не рекомендуется многими авторами для скрининга наличия бронхиальной астмы в общей популяции [9, 31].

В свою очередь, «непрямые» методы выявления бронхиальной гиперреактивности, в частности тесты с неизотоническими растворами хлорида натрия и проба с физической нагрузкой, имеют также свои особенности. В 1968 году De Vries et al. [32] обнаружили, что ингаляция неизотонического аэрозоля раствора хлорида натрия может приводить к увеличению сопротивления дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой. В дальнейшем многие исследователи применяли аэрозоли гипертонического раствора хлорида натрия для оценки БГР, и в настоящее время этот тест широко используется в клинической практике [33]. Общепринятым является положение, что неизотонические аэрозоли индуцируют сужение дыхательных путей преимущественно косвенным путем, за счет высвобождения эндогенных медиаторов, которые приводят к сокращению бронхиальной гладкой мускулатуры и отеку дыхательных путей: изменение осмолярности приводит к высвобождению медиаторов воспаления [8, 34]. В целом считается, что тесты с неизотоническими аэрозолями являются безопасными, хотя меры предосторожности предпринимать необходимо [8]. В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (1992) общепринятой концентрацией гипертонического раствора хлорида натрия является 4,5%. Снижение показателя ОФВ1 на 15% и более характеризует положительный результат этого теста [8].

Многие авторы в исследованиях по выявлению БГР у детей с бронхиальной астмой подчеркивают, во-первых, удовлетворительную субъективную переносимость теста с гипертоническим раствором [35], во-вторых, наличие хорошей корреляции результатов указанного метода и данных тестов с гистамином и метахолином [36, 37], в-третьих, высокую воспроизводимость данного теста [38, 39]. Кроме того, проба с гипертоническим раствором характеризуется рядом исследователей как высокоэффективный тест при проведении эпидемиологических исследований по выявлению бронхиальной астмы у детей [40, 41]. Отмечается также положительная корреляция уровня БГР, определяемого в данном тесте, со степенью тяжести бронхиальной астмы [40, 42] и сходная чувствительность и специфичность обсуждаемого теста с аналогичными показателями пробы с физической нагрузкой [43]. При этом следует отметить, что в исследовании W. Eder [44] не было выявлено возникновения отсроченных реакций, через 4-12 часов, после ингаляции гипертонического раствора у больных с бронхиальной астмой.

Таким образом, ряд очевидных преимуществ данного теста позволяет широко использовать ингаляционную пробу с гипертоническим раствором при диагностике бронхиальной астмы, особенно в педиатрической практике.

Другим широко используемым «непрямым» методом выявления БГР является тест с физической нагрузкой. И связано это с тем, что физическая нагрузка, бесспорно, является одним из наиболее важных триггеров, провоцирующих острый приступ удушья у 70-80% больных с бронхиальной астмой [3]. В клинической практике согласно рекомендациям Европейского респираторного общества [8] тест с физической нагрузкой обладает небольшой чувствительностью, но высокоспецифичен при диагностике бронхиальной астмы, в первую очередь у детей [45, 46].

Наряду с другими «непрямыми» методами выявления бронхиальной гиперреактивности бронхообструкция, вызванная физической нагрузкой, индуцируется через высвобождение «эндогенных» медиаторов воспаления, что отражает соответствующее изменение стенки бронхиального дерева при бронхиальной астме, присутствие в ней воспалительной клеточной инфильтрации. Поэтому положительные результаты теста с физической нагрузкой определяют наличие патологического воспалительного процесса [8, 47, 48].

Kerstjens et al. (2001) констатируют, что ответ на «непрямые» стимулы, в том числе на физическую нагрузку, более полно отражает присутствие аллергического воспаления в бронхах, и поэтому их использование предпочтительнее для подтверждения диагноза бронхиальной астмы, а также при оценке эффективности противовоспалительной терапии, в частности с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов [49]. Более того, данные Haby et al. [50], O’Donnell и Fling [51], Holzer et al. [52] демонстрируют, что бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, может определяться у пациентов с отсутствием положительного ответа на метахолин или гистамин и, что важно, чаще выявляется у пациентов с положительными результатами ингаляционных тестов с неизотоническими аэрозолями (также «непрямыми» стимулами).

Протоколы теста с физической нагрузкой в настоящее время хорошо стандартизированы [8, 53]. Существует несколько его модификаций: допускается возможность использования «свободного бега», хотя подчеркивается трудность стандартизации и учета результатов этого варианта теста [43]. Применение протоколов пробы со стандартизированной физической нагрузкой с использованием тредмила или велоэргометра предпочтительно также с учетом возможности контроля электрокардиограммы во время проведения теста.

Следует учитывать, что особенностью пробы с физической нагрузкой является возможное возникновение отсроченного бронхоконстрикторного ответа (снижение показателя ОФВ1 на 10% и более через 2-8 часов) [54], L.P. Boulet [55] и B. Speelberg [56] обнаружили подобный феномен у 30% обследованных с бронхиальной астмой. Патогенез данного явления до конца не ясен, и его возникновение не может быть предсказано по клиническим и физиологическим данным [57]. При этом другие исследователи [58] не обнаружили позднего ответа при обследовании 17 детей, констатируя при этом возможность роли физической нагрузки только как триггера немедленного приступа бронхиальной астмы.

Наконец, по результатам недавних исследований [59, 60], наличие атопии, выявленной по результатам кожного тестирования с аллергенами, коррелирует с наличием бронхоспазма, индуцируемого физической нагрузкой, и не связано с бронхиальной гиперреактивностью, выявляемой в тестах с фармакологическими агентами.

Таким образом, анализ данных литературы и собственный опыт позволяет нам представить характеристику бронхомоторных тестов с позиции их специфичности, чувствительности и безопасности, а также обозначить их место в клинической диагностике бронхиальной астмы (табл. 1).

Приведенные данные показывают, что в настоящее время существует достаточное количество объективных методов диагностики, позволяющих достоверно и безопасно для пациента верифицировать диагноз бронхиальной астмы. Безусловный приоритет среди них принадлежит спирометрии с постановкой

Таблица 1.
Характеристика тестов, направленных на верификацию бронхиальной астмы

Тест		Специфичность	Чувствительность	Информационная значимость при выявлении легких форм БА/персистирующей тяжелой или средней тяжести БА	Соответствие физиологическим триггерам	Безопасность теста
Тест с бронхолитиком		>90%	>90%	+/+++	-	+++
Тест с физической нагрузкой		>90%	40-70%	+/-*	+++	+
Тесты с фармакологическими агентами	гистамин	70-90%	70-90%	+++/-*	-	++
	неизотонический аэрозоль раствора хлорида натрия	>90%	30-40%	+/-*	-	++

«+» — удовлетворительный уровень; «++» — высокий уровень
«+++» — очень высокий уровень; «-» — низкий уровень
* — бронхоконстрикторные тесты не проводятся при выявлении обструктивных нарушений (ОФВ1<70% должных величин)

теста с β2-адреномиметоком, особенно при персистирующей бронхиальной астме средней степени тяжести и тяжелого течения, однако при легком течении заболевания единственным методом, позволяющими подтвердить бронхиальную астму, может быть один из тестов, направленных на выявление синдрома бронхиальной гиперреактивности. Выбор конкретного метода или их комбинации зависит от конкретной клинической ситуации, при этом важно учитывать характеристики отдельных тестов, определяющих их чувствительность, специфичность, а также уровень безопасности и стандартизации этих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.П., Куренкова И.Г., Казанцев В.А., Харитонов М.А. Исследование функции внешнего дыхания. СПб.: ЭлбиСПб, 2002. с. 302.

2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006 г.

3. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э. Современные функциональные методы исследования в детской пульмонологии. М.: НТО им. С.И.Вавилова, 2007. с. 28.

4. Ширяева И. С., Савельев Б. П., Реутова В. С. и др. Клиническое значение функциональных методов исследования при аллергических заболеваниях у детей. Педиатрия 1999; 4: 37-41.

5. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. М. 2001. с. 230.

6. Цой А.Н., Архипов В.В., Чучалин А.Г. Доказательная медицина в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Интернет-источник: www.volgmed.ru/publishing/lv/s/2002/2/lv-2002-2-003.pdf

7. Ichinose M., Takahashi T., Sugiura H. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway caliber. European Respiratory Journal 2000;V 15: 2: 248-253.

8. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология. 1993. Приложение. с. 140.

9. Woolcock A.J. Epidemiologic methods for measuring prevalence of asthma. Chest 1987; V. 91: 6: 89-92.

10. Wegner C. D. Chronic models of airway hyperresponsiveness. European Respiratory Review 1995; т. 5: 29: 218-223.

11. Tiffeneau R. From pulmonary allergy to the bronchomotor hyperexcitability of the asthmatic. Presse Med. 1959; V. 21: 67: 2017-9.

12. А.Ю. Асанов, Л.С. Намазова, В.Г. Пинелис, др. Генетические основы бронхиальной астмы. Педиатрическая фармакология 2008; т.5: 4: 31-37

13. Leto-Barone M.S. Determinants of bronchial hyperresponsiveness in subjects with rhinitis. Int. J Immunopathol. Pharmacol. 2005; V. 18: 4: 715-22

14. Mete N., Sin A., Gulbahar O. et al. The determinants of bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2004; V. 93: 2: 193-9.

15. Van Haren E.H., Lammers J.W. et al. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. Respir. Med. 1995; V. 89: 3: 209-14.

16. Rihoux J.P., Michel L., Arnold R. et al Hypothetical mechanisms of action of an H1-antihistamine in asthma. Int. Arch. Allergy Immunol. 1999; V. 118: 2-4: 380-3.

17. Rasmussen F., Taylor D.R., Flannery E.M. et al Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood: a longitudinal population study. Pediatr. Pulmonol. 2002; V. 34: 3: 164-71.

18. Коростовцев Д.С., Лукина О.Ф., Трусова О.В. и др. Применение фармакологических тестов на выявление гипервосприимчивости бронхов у детей, больных бронхиальной астмой. Пособие для врачей. М. 2004. с. 28.

19. Battistini E., Gianiorio P., Girosi D. Bronchial asthma in infancy and childhood. European Respiratory Review 1993; V. 3: 14: 373-376.

20. Belcher N.G., Lee T.H., Rees P.J. Airway responses to hypertonic saline, exercise and histamine challenges in bronchial asthma: 1: 44-8.

21. Avital A., Godfrey S., Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. Pediatr. Pulmonol. 2000; V. 30: 207-14.

22. Souza A.C., Pereira C.A. Bronchial provocation tests using methacholine, cycle ergometer exercise and free running in children with intermittent asthma. Pediatr. 2005; V. 81: 1: 65-72.

23. Hargreave F.E., Dolovich J., O'Byrne P.M. et al. The origin of airway hyperresponsiveness. J. Allergy Clin. Immunol. 1986; V. 78: 5: 825-32.

24. Currie G.P., Jackson C.M., Lee D.K., Lipworth B.J. Determinants of airway hyperresponsiveness in mild asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003; V. 90: 5: 560-3.

25. Hargreave F.E., Sterk P., Adelroth E.C. et al Airway responsiveness to histamine or methacholine: advances in measurement and interpretation. Respiration 1986; V. 50: 2: 72-6.

26. Sterk P.J. Bronchial hyperresponsiveness today. Respir. Med. 1993; V. 87: 27-9.

27. Connolly M.J., Walters E.H. et al. The use of sequential doses of inhaled histamine in the measurement of bronchial responsiveness: cumulative effect and distortion produced by shortening the test protocol. J. Allergy Clin. Immunol. 1988; V. 82: 5: 863-8.

28. Higgins B.G., Britton J.R., Chinn S.et al. Comparison of histamine and methacholine for use in bronchial challenge tests in community studies. Thorax 1988; V. 43: 8: 605-10.

29. James A. Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine. Respirology 1997; V. 2: 2: 97-105.

30. Лорор Г., Фишер Т., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Практика, 2000.

31. Pattemore P.K., Holgate S.T. Bronchial hyperresponsiveness and its relationship to asthma in childhood. Clin. Exp. Allergy 1993; V. 23: 11: 886-900.

32. De Vries K., Booy-Nord H. et al. Reactivity of the bronchial tree to different stimuli. Bronches 1968; V. 18: 6: 439-52.

33. Smith C.M., Anderson S.D. Inhalation provocation tests using nonisotonic aerosols. J. Allergy Clin. Immunol 1989; V. 84: 5: 781-90.

34. Gravelyn T.R., Pan P.M., Eschenbacher W.L. M ediator release in an isolated airway segment in subjects with asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1988; V. 137: 3: 641-6.

35. Araki H., Sly P.D. Inhalation of hypertonic saline as a bronchial challenge in children with mild asthma and normal children. J. Allergy Clin Immunol 1989; V. 84: 1: 99-107.

36. Makker H.K., Holgate S.T. Relation of the hypertonic saline responsiveness of the airways to exercise induced asthma symptom severity and to histamine or methacholine reactivity. Thorax 1993; V. 48: 2: 142-7.

37. Sun B. Ultrasonically nebulized hypertonic saline as a provocation agent in asthmatics. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 1991; V. 14: 2: 98-100.

38. Riedler J., Reade T. et al. Hypertonic saline challenge in an epidemiologic survey of asthma in children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; V. 150: 6: 1632-9.

39. Riedler J., Reade T., Robertson C.F. Repeatability of response to hypertonic saline aerosol in children with mild to severe asthma. Pediatr. Pulmonol. 1994; V.18: 5: 330-6.

40. Mai X.M., Nilsson L., Kjellman N.I. et al. Hypertonic saline challenge tests in the diagnosis of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children. Pediatr. Allergy Immunol. 2002; V. 13: 5: 361-7.

41. Riedler J., Gamper A., Eder W. et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness to 4,5% saline and its relation to asthma and allergy symptoms in Austrian children. Eur. Respir J. 1998; V. 11: 2: 355-60.

42. Choi I.S., Hong S.N., Lee Y.K. et al. Asthmatic airway inflammation is more closely related to airway hyperresponsiveness to hypertonic saline than to methacholine. Korean J Intern. Med. 2003; V. 18: 2: 83-8.

43. Riedler J., Golser A., Huttegger I. Is outdoor running exercise suitable for detecting bronchial hyperreactivity in children with mild episodic bronchial asthma? Klin. Padiatr. 1992; V. 204: 5: 373-7.

44. Eder W., Schreuer M., Riedler J. Lack of a late asthmatic response after hypertonic saline challenge in children. Eur. Respir J. 1999; V. 14: 5: 1179-84.

45. Clough J.B., Hutchinson S.A., Williams J.D. et al. Airway response to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms. Arch. Dis. Child. 1991; V. 66: 5: 579-83.

46. Eliasson A.H., Phillips Y.Y., Rajagopal K.R. et al. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. Chest. 1992; V. 102: 2: 347-55.

47.Van Schoor J., Joos G.F., Pauwels R.A. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. Eur. Respir. J. 2000; V. 16: 3: 514-33.

48. Brusasco V., Crimi E., Pellegrino R. Late-phase reaction and bronchial hyperresponsiveness. European Respiratory Review 1993; V. 3: 14: 466-468.

49. Kerstjens H.A., Meijer R.J., de Reus D.M. et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; V. 164: 7: 1127-32.

50. Haby M.M., Peat J.K., Mellis C.M. et al. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. Eur. Respir. J.1995; V. 8: 5: 729-36.

51. O'Donnell A.E., Fling J. Exercise-induced airflow obstruction in a healthy military population. Chest 1993; V. 103: 3: 742-4.

52. Holzer K., Brukner P., Douglass J. Evidence-based management of exercise-induced asthma. Sports Med. Rep. 2002; V. 1: 2: 86-92.

53. Новик Г.А. Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения. Методические рекомендации. СПб.: изд. ГПМА, 2005. с. 46.

54. Sterk P.J., Neijens H.J., Kouwenberg J.M. et al. Occurrence of a late response to exercise in asthmatic children: multiple regression approach using time-matched baseline and histamine control days. Eur. Respir. J. 1996; V. 9: 7: 1348-55.

55. Boulet L.P., Legris C., Turcotte H. et al. Prevalence and characteristics of late asthmatic responses to exercise. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; V. 80: 5: 655-62.

56. Speelberg B., van den Berg N.J., Oosthoek C.H., Verhoeff N.P. et al. Immediate and late asthmatic responses induced by exercise in patients with reversible airflow limitation. Eur. Respir. J. 1989; V. 2: 5: 402-8.

57. Chhabra S.K., Ojha U.C. Late asthmatic response in exercise-induced asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol 1998; V. 80: 4: 323-7.

58. Hyvärinen L., Brannan J.D., Chan H.K. et al. Responsiveness to three bronchial provocation tests in patients with asthma. Chest. 2003; V. 124; 6; 2171-7.

59. Bodner C. Bronchial hyperresponsiveness and adult onset wheeze: the influence of atopy. Eur. Respir. J. 1999; V. 14: 2: 335-8.

60. Koh Y.I. Atopy may be related to exercise-induced bronchospasm in asthma. Clin. Exp. Allergy. 2002; V. 32: 4: 532-6.