

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФУНКЦИЕЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И УРОВНЕМ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ ПРИ БРОНХОСПАЗМЕ, ВЫЗВАННОМ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ, У СПОРТСМЕНОВ

УДК 612.22.08:616.233-008.19:796.071

Поступила 27.06.2013 г.

© **Л.Ю. Никитина**, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории¹;
С.К. Соодаева, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики²;
Ф.И. Петровский, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом иммунологии и аллергологии, ректор¹;
В.Н. Котлярова, к.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии факультета ПДО¹;
А.П. Койносов, д.м.н., зав. кафедрой физического воспитания, ЛФК, восстановительной и спортивной медицины¹;
Т.В. Шашкова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии¹;
Ю.А. Петровская, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии¹;
С.Ш. Гасимова, лаборант кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии¹;
А.Г. Чучалин, д.м.н., профессор, академик РАМН, директор²

¹Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, ХМАО-Югра, 268011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40;

²НИИ пульмонологии ФМБА России, 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Цель исследования — изучение особенностей бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, выявленного путем лабораторного тестирования и в условиях интенсивной тренировки; оценка взаимосвязи данного феномена с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе у асимптомных спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, без диагноза астмы.

Материалы и методы. Лыжников и биатлонистов в возрасте от 13 до 26 лет обследовали в два этапа: 1-й этап — стандартный лабораторный тредмил-тест (n=52), 2-й этап — тестирование в условиях рутинной тренировки на открытом воздухе при минусовой температуре (n=78). Определение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{выд}) выполнялось до и после нагрузки на обоих этапах.

Результаты. Распространенность бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, в лабораторном тесте и тесте с нагрузкой на открытом воздухе составила 21 и 6,4% соответственно. В данной группе спортсменов выявлены статистически значимые различия показателей спирометрии с таковыми у обследованных без бронхоспазма. В условиях лаборатории определены значимые различия по исходному уровню NO_{выд} у представителей мужского и женского пола. Зарегистрирована положительная взаимосвязь исходных показателей спирометрии и NO_{выд}, постнагрузочного NO_{выд} и изменения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 1 и 5 мин после теста, а также отрицательная корреляция NO_{выд} после нагрузки с пиковой скоростью выдоха через 5 мин после теста.

Заключение. Распространенность бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, среди спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, не велика. Однако полученные результаты свидетельствуют о том, что избыточная выработка NO в дыхательных путях спортсменов способна усугублять выраженность бронхиальной обструкции или каким-либо образом с ней связана.

Ключевые слова: бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой; ОВФ1 у спортсменов; оксид азота в выдыхаемом воздухе.

English

The Interaction Between Respiratory Function and Exhaled Nitric Oxide in Exercise-Induced Bronchoconstriction in Sportsmen

L.Yu. Nikitina, PhD, Associate Professor, Senior Research Worker, Problem Research Laboratory¹;

S.K. Soodaeva, D.Med.Sc., Professor, Head of the Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics²;

F.I. Petrovsky, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with Immunology and Allergology Course, Rector¹;

V.N. Kotlyarova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Therapy, the Faculty of Postgraduate Education¹;

A.P. Koynosov, D.Med.Sc., Head of the Department of Physical Education, Therapeutic Exercise, Rehabilitation and Sports Medicine¹;

Для контактов: Никитина Лидия Юрьевна, тел. моб. +7 908-882-86-20; e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

T.V. Shashkova, PhD, Associate Professor, the Department of Hospital Therapy¹;
Yu.A. Petrovskaya, PhD, Associate Professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with Immunology and Allergology Course¹;
S.Sh. Gasymova, Laboratory Technician, Pharmacology and Clinical Pharmacology with Immunology and Allergology Course¹;
A.G. Chuchalin, D.Med.Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences, Director²

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk Autonomous Region-Yugry, Mira St., 40, Khanty-Mansiysk, Russian Federation, 268011;

²Scientific Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency of Russia, 11th Parkovaya St., 32, Moscow, Russian Federation, 105077

The aim of the investigation was to study the features of exercise-induced bronchospasm revealed by laboratory tests under intensive training, to assess the relationship between this phenomenon and the level of expiratory NO fraction (FeNO) in asymptomatic winter sports athletes without asthma diagnosis.

Materials and Methods. Skiers and biathletes aged from 13 to 26 years were examined in two stages: stage 1 — standard laboratory treadmill test (n=52); stage 2 — outdoor exercise challenge test at subfreezing temperature (n=78). The FeNO level was measured before and after exercise at both stages.

Results. The prevalence of exercise-induced bronchospasm (EIB) in laboratory treadmill testing and outdoor exercise testing was 21 and 6.4% respectively. In these individuals no significant differences in baseline spirometry parameters were found compared to non-EIB athletes. The laboratory testing revealed significantly higher baseline FeNO levels in males compared to female athletes. We recorded the positive correlation of baseline spirometric parameters and FeNO, post-exercise FeNO and forced expiratory volume in 1s after 1 and 5 minutes of the test, and the negative correlation of FeNO after the exercise and peak expiratory flow 5 minutes after the exercise.

Conclusion. EIB has low prevalence among winter sports athletes. However, the obtained results suggest that the excess NO production in respiratory ways of sportsmen can exacerbate the intensity of bronchial obstruction or is associated with the obstruction somehow.

Key words: exercise-induced bronchoconstriction; FEV1 in sportsmen; exhaled nitric oxide.

Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (БФН), — это снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) на 10% и более от исходного значения, определенное после выполнения нагрузки [1]. Данный феномен особенно актуален в зимних видах спорта (лыжные гонки, биатлон, сноуборд и др.) [1, 2]. При повышении объема минутной вентиляции легких в условиях низких температур согревание и увлажнение вдыхаемого воздуха происходит с участием бронхов 12-го порядка и менее (<1 мм). Отличительной особенностью этих отделов респираторного тракта является малый объем жидкости, выстилающей поверхность слизистой оболочки, и существенно большее количество тучных клеток в сравнении с более крупными бронхами. Следовательно, в данных отделах особенно интенсивно происходят иссушение и охлаждение слизистой оболочки с последующей дегрануляцией тучных клеток и высвобождением пресинтезированных медиаторов воспаления, а также реактивная гиперемия и отек слизистой оболочки в ответ на ее охлаждение [2, 3]. Изучение патогенеза развития БФН невозможно в отрыве от процессов перекисного окисления липидов с развитием оксидативного и нитрозивного стресса, активация которого у спортсменов высокого класса подтверждена результатами исследований последних лет и, вероятно, является важным звеном в поддержании воспаления слизистой оболочки дыхательных путей [2, 4–6]. По мнению этих авторов, уровень оксида азота (NO) может выступать в качестве предиктора БФН [2, 4–6].

Согласно совместным клиническим рекомендациям Американской академии аллергии, астмы и иммуноло-

гии (AAAAI) и Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (ACAAI) [2], диагностика БФН должна основываться исключительно на объективных методах исследования, включающих как прямые, так и непрямые провокационные тесты. Причем предпочтение следует отдавать более чувствительным непрямым методам, включающим звукометрическую гипервентиляцию, ингаляцию маннитола, небулизацию гипертонического раствора или аденозина монофосфата, а также тест с физической нагрузкой [3].

Цель исследования — изучение особенностей бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, выявленного путем лабораторного тестирования и в условиях интенсивной тренировки; оценка взаимосвязи данного феномена с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе у асимптомных спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, без диагноза астмы.

Материалы и методы. Применены два непрямых метода выявления БФН: стандартный тест с нагрузкой в условиях лаборатории (тредмил-тест), а также тестирование в условиях интенсивной тренировки на открытом воздухе при температуре ниже нулевой отметки. Исследование осуществлялось в два этапа: на 1-м этапе обследовано 86 подростков и молодых взрослых, занимающихся зимними видами спорта (биатлонисты, лыжники, хоккеисты, сноубордисты), средний возраст которых составил 20,8 года (57 спортсменов и 29 спортсменок). Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) оценивались исходно, на 1, 5, 10 и 15-й минуте после стандартного 8-минутного тредмил-теста с физической нагрузкой с помощью

спирографа MasterScreenPneumo (Jaeger, Германия). В течение первых четырех минут тестирования спортсмены достигали субмаксимальных показателей частоты сердечных сокращений, далее нагрузка дозировалась с целью поддержания достигнутой частоты на постоянном уровне в течение 4 мин (Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing, ATS, 1999). Провокационный тест с физической нагрузкой расценивался как положительный при снижении показателя (ОФВ1) в двух последовательных точках измерения на 10% и более.

На 2-м этапе в исследование были включены 78 биатлонистов и лыжников в возрасте $15,8 \pm 0,3$ года (43 спортсмена и 35 спортсменок). На данном этапе скрининг БФН выполнялся после интенсивной тренировки на открытом воздухе при отрицательной температуре с использованием тех же временных интервалов в динамическом исследовании ФВД, что и в лабораторном тесте.

Оба этапа включали определение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе ($NO_{\text{выд}}$) на анализаторе CLD 88 совместно с устройством Depox 88, освобождающим выдыхаемый воздух от NO (Eco Medics AG, Швейцария), исходно и после нагрузки. Тестирование проводилось согласно рекомендациям ATS/ERS, 2005 [7]. На этапе прескрининга из исследования были исключены спортсмены, у которых в течение последних двух недель отмечались эпизоды острых респираторных заболеваний.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ Statistica for Windows 10,0. Данные представлены в виде средних арифметических значений с ошибкой среднего. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных выборках — критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмана. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты. При использовании лабораторного тредмил-тестирования у 21% исследуемых спортсменов зарегистрировано снижение ОФВ1 на 10% и более после нагрузки, что является признаком БФН [1]. Причем исходные абсолютные показатели ОФВ1 и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в данной группе были статистически значимо больше таковых у лиц с отсутствием снижения ОФВ1 (табл. 1). В условиях тренировочного процесса при температуре ниже нуля значимое снижение ОФВ1 определено только в 6,4% случаев. На этом этапе у обследованных с документированным БФН отсутствовали статистически значимые различия по исходным параметрам спирографии со спортсменами без БФН.

В группе обследованных в лабораторных условиях спортсменов-мужчин исходный уровень $NO_{\text{выд}}$ был статистически значимо выше показателя у спортсменов (рис. 1). Интенсивность синтеза NO в дыхательных путях спортсменов обоого пола при тестировании в условиях тренировочного процесса при низких температурах была сопоставима. После физической нагрузки у большинства обследованных спортсменов мужского и женского пола отмечено снижение $NO_{\text{выд}}$: тредмил-тест — до 63,6 и 72,7%; тренировка на открытом воздухе — до 75,8 и 67,6% соответственно. Необходимо отметить, что в случае повышения уровня $NO_{\text{выд}}$ различия этого показателя до и после физической нагрузки были более выраженными, нежели при его снижении (+70 и -26% соответственно при лабора-

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания у спортсменов в зависимости от наличия бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой

Показатели	Снижение ОФВ1 на 10% и более, среднее (95% ДИ)*	Отсутствие снижения ОФВ1, среднее (95% ДИ)	p
Тредмил-тест			
ОФВ1, исходно, л	5,2 (4,7–5,7)	4,2 (3,9–4,4)	<0,01
ФЖЕЛ, исходно, л	6,5 (5,5–7,6)	5,142 (4,8–5,5)	<0,01
ПСВ 1 мин**, %	88,12 (80,1–96,1)	102,1 (96,8–107,4)	<0,01
Δ ОФВ1 1 мин**, %	-15,98 (-21,9...-10,1)	2,38 (0,2–5)	<0,01
Δ ОФВ1 5 мин***, %	-10,313 (-16,6...-4,0)	3,014 (0,6–6,6)	<0,01
Тренировка на открытом воздухе			
Δ ОФВ1 1 мин**, %	-12,6 (-19,0...-6,2)	-0,1 (-1,3...-1,2)	<0,01
Δ ОФВ1 5 мин***, %	-11,8 (-24,7...-1,1)	-0,9 (-1,9...-0,1)	<0,01

Примечания: * — 95% доверительный интервал; ** — 1-я контрольная точка после нагрузки; *** — 2-я контрольная точка после нагрузки. ПСВ — пиковая скорость выдоха.

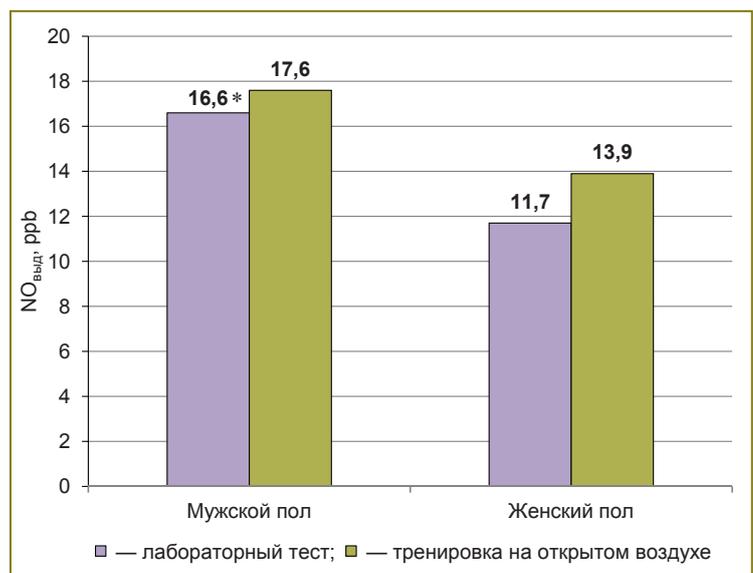


Рис. 1. Распределение исходного уровня $NO_{\text{выд}}$ в зависимости от пола; * — $p=0,04$ в сравнении с показателем в группе спортсменок

торном тестировании; +40 и –29% при тестировании в условиях тренировки). Установлены гендерные различия в изменении уровня NO_{выд} до и после физической нагрузки как на 1-м, так и на 2-м этапе исследования (рис. 2).

Значимые различия показателей спирометрии в группах спортсменов со снижением и повышением/неизменным NO_{выд} после тредмил-теста отсутствовали. Однако при сравнении данных ФВД этих групп до и после интенсивной тренировки определены статистически значимые различия показателей мгновенных объемных скоростей прохождения воздуха по дыхательным путям (табл. 2). Выявленные корреляции показателей спирометрии с уровнями NO_{выд} представлены в табл. 3.

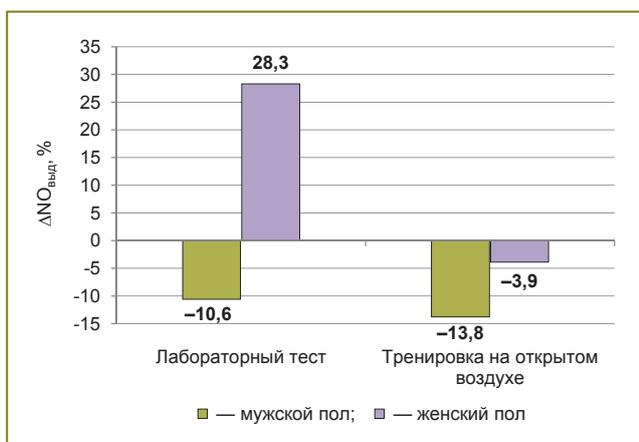


Рис. 2. Выраженность изменений фракции NO в выдыхаемом воздухе у спортсменов в зависимости от условий тестирования

Таблица 2

Показатели ФВД у спортсменов в зависимости от динамики уровня NO_{выд} до и после тренировки на открытом воздухе

Показатели	Снижение NO _{выд} среднее (95% ДИ*)	Повышение или отсутствие изменений NO _{выд} среднее (95% ДИ)	p
МОС ₂₅₋₇₅ , исходно, л	4,2 (3,8–4,5)	3,2 (2,8–3,7)	<0,01
МОС ₂₅₋₇₅ , исходно, %	103,1 (95,7–110,4)	88,4 (78,5–98,3)	0,03
МОС ₅₀ , исходно, л	4,7 (4,3–5,0)	3,9 (3,5–4,3)	0,01
МОС ₇₅ , исходно, л	2,1 (1,9–2,3)	1,6 (1,3–1,9)	0,01
МОС ₅₀ ^{**} , л	4,6 (4,2–5,0)	3,9 (3,4–4,3)	0,02
МОС ₇₅ ^{**} , л	2,1 (1,9–2,4)	1,6 (1,4–1,9)	0,01
МОС ₇₅ ^{**} , %	97,7 (86,8–108,5)	77,6 (67,7–87,5)	0,03
МОС ₂₅₋₇₅ ^{***} , л	4,0 (3,7–4,4)	3,3 (2,9–3,8)	0,02
МОС ₅₀ ^{***} , л	4,6 (4,2–5,1)	3,9 (3,4–4,4)	0,04
МОС ₇₅ ^{***} , л	2,1 (1,9–2,4)	1,7 (1,4–1,9)	0,03

Примечания: * — 95% доверительный интервал; ** — 1-я контрольная точка после нагрузки; *** — 2-я контрольная точка после нагрузки. МОС_{25, 50, 75} — максимальная объемная скорость на уровне 25, 50 и 75% от форсированной жизненной емкости легких.

Таблица 3

Взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания с уровнем NO в выдыхаемом воздухе у спортсменов

NO _{выд}	Показатели	r _s	p
Тредмил-тест			
NO _{выд} , ppb, до тренировки	ОФВ1*, л	0,41	<0,01
NO _{выд} , ppb, после нагрузки	ΔОФВ1**, %	0,38	0,04
	ΔОФВ1***, %	0,58	0,001
	ПСВ через 5 мин*, %	-0,56	0,002
Тренировка на открытом воздухе			
NO _{выд} , ppb	ОФВ1*, %	0,30	<0,01
	ФЖЕЛ*, %	0,33	<0,01
	ПСВ*, %	0,29	0,01
	ФЖЕЛ**, %	0,28	0,02
ΔNO _{выд} , %	ФЖЕЛ*, %	0,31	0,01
	МОС ₅₀ ^{**} , л	-0,27	0,04
	МОС ₇₅ ^{**} , л	-0,25	0,04
	МОС ₂₅₋₇₅ ^{***} , л	-0,30	0,03
	МОС ₂₅₋₇₅ ^{***} , %	-0,28	0,04

Примечания: * — показатель до тренировки; ** — 1-я контрольная точка после тренировки; *** — 2-я контрольная точка после нагрузки.

Обсуждение. Результаты настоящей работы о распространенности БФН среди спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, а также о взаимосвязи показателей нитрозативного стресса и параметров спирометрии в России носят приоритетный характер. Источником большинства опубликованных эпидемиологических данных по БФН и астме физического усилия у представителей различных видов спорта служат европейские и американские исследования. Так, по результатам обследования спортсменов американской команды зимних Олимпийских игр 1998 г., распространенность БФН составила 23%, причем показатель при использовании непрямой диагностической методики с физической нагрузкой (соревнования или интенсивная тренировка) был максимальным (50%) в подгруппе лыжников [8]. В данной работе общая распространенность БФН среди лыжников и биатлонистов по результатам обоих этапов исследования составила 6,4–21% при использовании разных диагностических процедур. Бронхиальная астма в анамнезе была только у одного лыжника с документированным снижением ОФВ1 в ответ на нагрузку. В этом контексте следует привести результаты одного из последних исследований, посвященных скринингу БФН, с участием 144 атлетов Американской национальной ассоциации студенческого спорта [9]: при использовании теста эукапнической гипервентиляции только у 4 спортсменов (2,7%) выявлен БФН. Причем только у 2 из 64 обследованных,

подтверждавших наличие респираторной симптоматики во время занятий спортом, были определены объективные признаки БФН. Показатель $NO_{\text{выд}}$ в подгруппах атлетов с БФН и без него составил 13,25 ppb и 24,5 ppb соответственно. По мнению авторов, уровень $NO_{\text{выд}}$ и респираторные симптомы не информативны в качестве предикторов БФН.

Изучению механизмов БФН, его взаимосвязи с маркерами оксидативного и нитрозативного стресса, в частности с уровнем $NO_{\text{выд}}$, посвящены многие работы [2, 4–6]. Примечательно, что в большинстве случаев объектом данных исследований были пациенты не с изолированным БФН, а с астмой, где физическая нагрузка выступала в качестве триггера симптомов заболевания. Так, I. Chinellato с соавт. [10] исследовали взаимосвязь между тяжестью БФН и уровнем продукции NO в дыхательных путях детей с атопической астмой и обнаружили положительную связь между степенью снижения $ОФВ1$ и $МОС_{25-75}$ по результатам теста с физической нагрузкой и уровнем $NO_{\text{выд}}$. В работе T. Grzelewsky с соавт. [11] уровень $NO_{\text{выд}}$ изучали в качестве возможного предиктора БФН и неконтролируемого течения астмы у детей и подростков — значимый уровень $NO_{\text{выд}}$ для диагностики БФН составил 16 ppb. По мнению авторов, данный показатель является независимым предиктором БФН и может быть использован с целью его скрининга при атопической астме.

В представленной работе впервые проведено изучение продукции $NO_{\text{выд}}$ у асимптомных спортсменов, 21 и 6,4% которых по результатам лабораторного теста и теста с нагрузкой при температуре ниже нулевой отметки имели доказанный БФН. У спортсменов с диагностированным БФН статистически значимых различий в интенсивности синтеза NO в дыхательных путях не выявлено ни исходно, ни после нагрузки.

В данном исследовании большинство спортсменов продемонстрировали ожидаемое снижение уровня $NO_{\text{выд}}$, связанное с гипервентиляцией в процессе физической нагрузки и выведением NO из респираторного тракта. У 21% обследованных в условиях лабораторного тестирования и у 28%, выполнявших нагрузку при низкой температуре воздуха, произошло увеличение этого показателя. Вместе с тем при анализе спирометрии до и после тренировки на открытом воздухе установлено, что у спортсменов с повышением уровня $NO_{\text{выд}}$ статистически значимо уменьшаются показатели средней объемной скорости ($МОС_{25-75}$) и мгновенных объемных скоростей проведения воздуха на уровне 50 и 75% от ФЖЕЛ ($МОС_{50}$, $МОС_{75}$) как исходно, так и после нагрузки (см. табл. 2). Этот факт интересен тем, что показатель $МОС_{25-75}$ наряду с $ОФВ1$ также позволяет охарактеризовать степень обструкции дыхательных путей и может быть использован для диагностики БФН. Кроме того, по данным G. Cirrandi и соавт. [12], снижение $МОС_{25-75}$ ассоциировано с выраженной гиперреактивностью бронхов в тесте с метахолином и интенсивностью продукции NO в дыхательных путях.

При выполнении корреляционного анализа определена положительная взаимосвязь исходных данных

ФВД и $NO_{\text{выд}}$. Возможным объяснением этой взаимосвязи является хроническое воспаление дыхательных путей, спровоцированное интенсивными тренировками в условиях низких температур. Воспалительная реакция в ответ на физическую нагрузку и холодный воздух может включать дегрануляцию тучных клеток, активацию синтеза цистеиниловых лейкотриенов, инфильтрацию слизистой оболочки гранулоцитами и, как следствие, ее повреждение [2]. Все эти последствия будут не только способствовать развитию бронхоспазма и бронхиальной гиперреактивности, но также активировать индуцибельную NO -синтазу в эпителии бронхов и в других клетках [13].

Отрицательная корреляция постнагрузочного значения $NO_{\text{выд}}$ с ПСВ через 5 мин после тредмил-теста, а также положительная корреляция этого показателя с $\Delta ОФВ1$ через 1 и 5 мин после физической нагрузки свидетельствуют о том, что избыточная выработка NO способна усугублять выраженность обструкции дыхательных путей или каким-либо образом быть с обструкцией связана. В этом же аспекте следует упомянуть отрицательную взаимосвязь $\Delta NO_{\text{выд}}$ и постнагрузочные уровни $МОС_{25-75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$. Логичным объяснением найденных корреляций может служить воспаление слизистой оболочки дыхательных путей у обследованных с высоким $NO_{\text{выд}}$, ассоциированное с десквамацией реснитчатого эпителия бронхов, ростом проницаемости микроциркуляторного русла и отеком слизистой оболочки в результате повышения осмолярности бронхиального секрета и дегрануляции тучных клеток. В этом случае снижение спирометрических показателей бронхообструкции после нагрузки есть не что иное, как следствие гиперреактивности бронхов в ответ на провоцирующий фактор. Действительно, результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что содержание NO в выдыхаемом воздухе у больных бронхиальной астмой с БФН до проведения теста с физической нагрузкой превышает данный показатель у здоровых обследуемых и остается высоким после провокационного тестирования [13, 14]. В связи с этим представляется обоснованным предположить участие NO в патогенезе БФН посредством активации свободно-радикального окисления с развитием нитрозативного стресса и повреждения слизистой оболочки бронхов, десквамацией эпителия и т.п. В подтверждение этой гипотезы можно привести работы отечественных [15] и зарубежных [14] исследователей о ключевой роли активных форм азота (NO , пероксинитрит и др.) в реализации каскада перекисного окисления липидов и воспаления респираторного тракта при бронхообструктивной патологии. Заслуживает внимания одно из многочисленных исследований роли NO в генезе БФН у спортсменов, выполненное Ö. Kasımay с соавт. [16]. У 8 из 43 обследованных футболистов был выявлен БФН по результатам стандартного тредмил-теста. Данная группа спортсменов характеризовалась повышением показателей NO , эндотелина-1 крови, малонового диальдегида в ответ на нагрузку. В группе здоровых футболистов нагрузка приводила к достоверному снижению этих показателей, что сопровождалось статис-

тически значимым повышением уровня глутатиона [16]. Таким образом, результаты исследования подтверждают предположение о наличии у профессиональных футболистов с БФН признаков системного оксидативного стресса с участием активных форм азота.

В представленном исследовании отсутствие статистически значимых различий уровня $NO_{\text{выд}}$ у спортсменов с БФН и без такового усложняет интерпретацию роли NO при БФН. Тем не менее БФН в чистом виде (без клинических симптомов астмы) служит проявлением неспецифической гиперреактивности бронхов [2], при которой, по всей вероятности, экспрессия индуцибельной NO -синтазы может быть не столь высока, как при персистирующем атопическом эозинофильном воспалении.

Заключение. Распространенность бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, среди обследованных спортсменов не велика. Безусловно, определение NO в выдыхаемом воздухе является привлекательным методом исследования состояния респираторного тракта спортсменов. Он обладает рядом преимуществ: неинвазивность, быстрота выполнения — и позволяет проводить своевременную динамическую оценку состояния дыхательных путей. Однако особенности активации синтеза NO в ответ на физическую нагрузку при таком бронхоспазме могут отличаться от таковых при сочетании бронхоспазма с астмой.

Очевидна необходимость дальнейшего исследования синтеза NO , клеточного состава мокроты и бронхоальвеолярного лаважа при изолированном субклиническом бронхоспазме у спортсменов, вызванном физической нагрузкой, с целью оптимизации его диагностики, профилактики и фармакологической коррекции.

Литература/References

1. Parsons J.P., Mastronarde J.G. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005; 128: 3966–3974.
2. Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C., et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(6 Suppl): S1–S47.

3. Anderson S.D., Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2012; 46(6): 391–396.

4. Scollo M., Zanconato S., Ongaro R., et al. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1047–1050.

5. El Halawani S.M., Ly N.T., Mahon R.T., et al. Exhaled nitric oxide as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2003; 124: 639–643.

6. Feitosa L.A., Dornelas de Andrade A., Reinaux C.M., Britto M.C. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in exercise-induced bronchospasm: Systematic review. *Rev Port Pneumol* 2012; 18(4): 198–204.

7. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912–930.

8. Wilber R.L., Rundell K.W., Szmedra L., Jenkinson D.M., Im J., Drake S.D. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(4): 732–737.

9. Parsons J.P., Cosmar D., Phillips G., Kaeding C., Best T.M., Mastronarde J.G. Screening for exercise-induced bronchoconstriction in college athletes. *J Asthma* 2012; 49(2): 153–157.

10. Chinellato I., Piazza M., Peroni D., Sandri M., Chiorazzo F., Boner A.L., Piacentini G. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(8): 1190–1196.

11. Grzelewski T., Grzelewska A., Majak P., Stelmach W., Kowalska A., Stelmach R., Janas A., Stelmach I. Fractional exhaled nitric oxide ($FeNO$) may predict exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in schoolchildren with atopic asthma. *Nitric Oxide* 2012; 27(2): 82–87.

12. Ciprandi G., Tosca M.A., Castellazzi A.M., Cairello F., Salpietro C., Arrigo T., Miraglia Del Giudice M. FEF (25–75) might be a predictive factor for bronchial inflammation and bronchial hyperreactivity in adolescents with allergic rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24(4): 17–20.

13. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide* 2011; 25: 138–144.

14. Belda J., Ricart S., Casan P., et al. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. *Br J Sports Med* 2008; 42: 244–248.

15. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Narusheniya oksidativnogo metabolizma pri zabolevaniyakh respiratornogo trakta i sovremennye podkhody k antioksidantnoy terapii [Oxidative metabolic imbalance in respiratory diseases and modern approaches to anti-oxidant therapy]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya — Atmosphere. Pulmonology and Allergology* 2009; 1: 34–38.

16. Kasimay Ö., Yildirim A., Ünal M., Kaçar Ö., Bilsel S., Kurtel H. The involvement of nitric oxide and endothelin-1 in exercise-induced bronchospasm in young soccer players. *Clin J Sport Med* 2011; 21(3): 237–242.