

На правах рукописи

НИКИТИНА ЛИДИЯ ЮРЬЕВНА

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БРОНХОСПАЗМА,
ВЫЗВАННОГО ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ, У ЛЫЖНИКОВ И
БИАТЛОНИСТОВ**

14.01.25 – Пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

ТОМСК-2015

Работа выполнена в бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Научные консультанты:

Петровский Федор Игоревич доктор медицинских наук, доцент
Соодаева Светлана Келдибековна доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мартыненко Татьяна Ивановна доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Степанян Игорь Эмильевич доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Куделя Любовь Михайловна доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН

Защита состоится « » _____ 201 г. в _____⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан « » _____ 201 г.
Ученый секретарь диссертационного совета

Агеева Т.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Физическая нагрузка является одним из ведущих триггеров бронхообструкции, способствуя ухудшению/возникновению симптомов более чем у 80% пациентов с бронхиальной астмой [Чучалин А.Г., 2005; Anderson S.D., 2012]. Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (БФН), также как и обострения заболевания, ассоциирован с тяжелыми и жизнеугрожающими состояниями [GINA, 2014]. Эпидемиология собственно БФН значительно шире в сравнении с астмой, поскольку этот клинический феномен сопровождает хроническую обструктивную болезнь легких, а также аллергический ринит – самое распространенное заболевание дыхательных путей, регистрирующееся у 20 – 40% населения земного шара. Проблема БФН является наиболее актуальной у лиц, занимающихся спортом [Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastronarde J.G. и соавт, 2013]. Распространенность астмы и БФН среди спортсменов значительно выше, чем в популяции в целом (3 – 5%) и составляет порядка 25% [Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C., 2010]. Возможно, это является следствием непосредственно больших физических нагрузок или тщательного медицинского обследования (активная провокация с увеличением вероятности регистрации бронхиальной обструкции). В некоторых видах спорта условия проведения тренировок и соревнований (низкая температура) могут значительно усугублять течение бронхообструктивных состояний [Anderson S.D., Kippelen P., 2012; Mohammadzadeh M.A., 2013].

Современная фармакотерапия позволяет пациентам с бронхиальной астмой/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 отметить, что значительная доля пациентов, занимающихся спортом и имеющих бронхиальную астму, не получает адекватной базисной терапии, ограничиваясь лишь использованием бронходилататоров, что повышает вероятность внезапных неблагоприятных исходов [Parsons J.P., Mastronarde J.G., 2005]. Определенной проблемой является фактически бесконтрольное использование β_2 -агонистов спортсменами, не имеющими астмы/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 [Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastrorade J.G. и соавт, 2013]. При этом известно, что данные лекарственные средства не повышают физическую производительность у лиц, не имеющих БФН. Складывается ситуация, при которой спортсмены, имеющие астму, зачастую не получают необходимое лечение, 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.

Активный тренировочный процесс сопровождается выраженным оксидативным и нитрозивным стрессом, что было показано во многих исследованиях [Sugiura H., 2011; Kasimay Ö., Yildirim A., Ünal M. и соавт., 2011]. Бронхиальная астма и, возможно, БФН, также сопровождаются активацией процессов свободнорадикального окисления в слизистой бронхов. Для воспаления дыхательных путей характерны активация синтеза оксида азота (NO), повышенное образование продуктов перекисного окисления с увеличением их концентраций в выдыхаемом воздухе/конденсате выдыхаемого воздуха [Barnes P.J., Dweik R.A., Gelb A.F., и соавт. 2010]. Существуют свидетельства того, что тяжелая бронхиальная обструкция сопровождается превалированием процессов оксидативного и нитрозивного стресса на фоне значительного снижения антиоксидантных резервов [Соодаева С.К., Климанов И.А., 2012; Козина О.В, 2010]. В условиях оксидативного стресса, вызванного физической нагрузкой, дефицит антиоксидантных систем может иметь ключевое значение в развитии БФН [Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C., 2010]. Вместе с тем, данные проведенных исследований позволяют предположить, что оксидативный и нитрозивный стресс, сопровождающий тренировочный процесс, может приводить к нарушению функции лимфоцитов и иммуносупрессии, которые также влияют на состояние слизистой бронхов [Gleeson M., Williams C., 2013; Hackney A.C., 2013]. В работах последних лет также показана ключевая роль цистеиниловых лейкотриенов (cys-ЛТ) в патогенезе бронхообструкции [Kemp J.P., 2009].

Изучение распространенности, особенностей клинических проявлений, патофизиологических механизмов БФН, метаболизма оксида азота и лейкотриенового обмена у лыжников и биатлонистов могут стать основой

оптимизации фармакотерапии и тренировочного процесса в спорте высоких достижений.

Степень разработанности. Проведенные и опубликованные на данный момент исследования разнородны по своим целям, задачам и методам, не позволяют охарактеризовать клинические особенности бронхоспазма физической нагрузки в популяции лыжников и биатлонистов. Несмотря на наличие единой концепции патогенеза данного состояния, результаты исследований респираторного метаболизма оксида азота у спортсменов противоречивы, отсутствуют данные о влиянии терапевтических методов профилактики бронхоспазма на его параметры. Согласно современным рекомендательным документам, диагностика бронхоспазма физической нагрузки у спортсменов должна выполняться с помощью прямых и непрямых функциональных методов исследования, однако отсутствуют неинвазивные и воспроизводимые скрининговые методики, позволяющие ограничить объем выборки спортсменов для углубленного функционального провокационного обследования. Поэтому дальнейшее изучение распространенности, клинических особенностей и механизмов реализации бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у спортсменов позволит сформулировать распространенность и особенности клинического течения данного состояния в популяции Российских лыжников и биатлонистов, изучить вклад респираторного метаболизма оксида азота в его реализацию, оптимизировать диагностику бронхообструкции, обосновать эффективность профилактических подходов.

Цель исследования: Изучить распространенность, клинические особенности и механизмы развития бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов.

Задачи исследования

1. Определить распространенность и особенности клинического течения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у спортсменов, занимающихся биатлоном и лыжными гонками; сравнить данные показатели в группах спортсменов и здоровых добровольцев, не занимающихся спортом профессионально. Провести сравнительный анализ распространенности бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, в зависимости от периода годового тренировочного цикла спортсменов.

2. Изучить особенности метаболизма оксида азота у лыжников и биатлонистов, оценить диагностическую значимость уровня NO в выдыхаемом воздухе, а также стабильных метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха (суммарная концентрация нитратов и нитритов, 3-нитротирозин) при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой.
3. Проанализировать параметры эргоспирометрии (максимальная вентиляция легких, вентиляция легких на уровне анаэробного порога, максимальное потребление кислорода, максимальное содержание CO₂ в выдыхаемом воздухе, резерв дыхания, кислородный пульс) лыжников и биатлонистов с использованием тредмил-теста, оценить взаимосвязь полученных данных с пред- и постнагрузочным уровнем NO в выдыхаемом воздухе, а также возможные их изменения у спортсменов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой.
4. Исследовать метаболизм цистеиниловых лейкотриенов у спортсменов и у здоровых добровольцев, не занимающихся профессиональным спортом; оценить взаимосвязь уровня лейкотриена E₄ (LTE₄) в моче, а также соотношения LTE₄/NO выдыхаемого воздуха с функцией внешнего дыхания. Оценить роль цистеиниловых лейкотриенов и метаболизма NO в реализации бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.
5. Проанализировать динамику показателей метаболизма NO при терапии монтелукастом с целью профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.
6. Разработать на основании полученных данных клинические рекомендации по оптимизации диагностики и терапии бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов.

Научная новизна

- Впервые проведено исследование распространенности бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов специализированных спортивных учреждений олимпийского резерва с использованием непрямых провокационных тестов с физической нагрузкой при различных температурных режимах окружающей среды. Исследование проведено в подготовительный и соревновательный периоды годового тренировочного цикла, отличающиеся интенсивностью, продолжительностью и частотой выполнения физической нагрузки. Установлена сопоставимая распространенность БФН у спортсменов и лиц, не занимающихся

профессиональным спортом, при использовании в качестве провоцирующего фактора теста с нагрузкой на открытом воздухе при температурах ниже нулевой отметки. Результаты тредмил-тестирования в лабораторных условиях при комнатной температуре продемонстрировали большую чувствительность.

- Определены особенности клинического течения БФН, заключающиеся в отсутствии или минимальной выраженности субъективной симптоматики, ограничивающейся у трети спортсменов малопродуктивным кашлем, который возникает во время и/или в течение 5-10 минут после тренировки. При этом положительные результаты кожного аллерготестирования имели место лишь у одного спортсмена с диагностированной постнагрузочной бронхообструкцией. Полученные данные свидетельствуют об абсолютной диагностической неинформативности субъективной симптоматики в качестве инструмента скрининга БФН. Бронхиальная обструкция у спортсменов, как правило, носит легкий характер со снижением $ОФВ_1$ в пределах 15% от исходного значения.
- Приоритетными являются полученные результаты, свидетельствующие о модификации метаболизма NO у лиц, профессионально занимающихся зимними видами спорта. Об активизации продукции NO в респираторном тракте спортсменов свидетельствует значимо более высокий показатель NO в выдыхаемом воздухе (NO выд) после нагрузки в сравнении с таковым у лиц, не занимающихся спортом. Показатели суммарной концентрации нитратов и нитритов, 3-нитротирозина в конденсате выдыхаемого воздуха также достоверно выше у лыжников и биатлонистов.
- Впервые продемонстрирована и обоснована роль исследования NO выд в качестве воспроизводимой и неинвазивной методики для скрининга БФН у спортсменов. Определен базальный донагрузочный уровень NO выд ≤ 14 ppb, обладающий высоким уровнем чувствительности в отношении синдрома БФН.
- Получены приоритетные данные о взаимосвязи между параметрами, характеризующими физическую работоспособность, и базальным/постнагрузочным NO выд. Так, повышение уровня NO выд у спортсменов ассоциировано с расширением аэробной емкости, о чем свидетельствует положительная корреляционная взаимосвязь NO выд с VO_{2max} , мл/мин/кг и $VO_2/ЧСС$.
- В рамках настоящего исследования впервые продемонстрировано, что для спортсменов с БФН характерен уровень минутной вентиляции легких при достижении анаэробного порога, превышающий 110 л/мин. Причем прогностическая ценность отрицательного результата по данному критерию

достигает 71,4%. Полученные данные согласуются с тем, что в известных механизмах развития БФН главная роль отводится именно гиперосмолярности поверхности слизистой респираторного тракта, пусковым механизмом которой служит повышение уровня вентиляции легких в условиях нагрузки.

- Выявлены особенности обмена цистеиниловых лейкотриенов у спортсменов в зависимости от периода тренировочного цикла, а также при БФН. Установлен факт стимулирующего влияния ежедневной аэробной нагрузки при низких температурах окружающей среды (в среднем -10°C) на продукцию лейкотриенов. Определена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня ЛТЕ₄ в моче с основными объемно-скоростными спирометрическими параметрами спортсменов. При этом содержание ЛТЕ₄ в моче не отличалось у спортсменов с наличием и отсутствием БФН.
- Охарактеризовано соотношение ЛТЕ₄/NO выд у спортсменов и лиц, не занимающихся спортом профессионально. Максимальный показатель зарегистрирован у лыжников и биатлонистов с диагностированным БФН, которые в дальнейшем продемонстрировали хороший ответ на терапию монтелукастом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволяют оптимизировать скрининг БФН у спортсменов, учитывая особенности и условия тренировочного процесса лыжников и биатлонистов. В соответствии с полученными данными, БФН в популяции лыжников и биатлонистов чаще характеризуется стертой клинической симптоматикой, основными проявлениями синдрома бронхообструкции являются активно выявляемые жалобы на более быстрое наступление утомления, сухой/малопродуктивный кашель после нагрузки. В ряде случаев у спортсменов с БФН было отмечено отсутствие каких-либо субъективных ощущений и жалоб. Следовательно, активный скрининг данного синдрома является основополагающим подходом.

Согласно приоритетным результатам настоящего исследования, инструментальный скрининг БФН может быть дополнен определением NO выд, соотношения ЛТЕ₄ в моче / NO выд. Исследование данных показателей позволит ограничить выборку спортсменов для более детального обследования (динамическая спирометрия, прямые провокационные тесты).

Важный теоретический и практический интерес в аспекте диагностики БФН представляет и показатель максимальной вентиляции легких на уровне

анаэробного порога при выполнении эргоспирометрии. Его повышение более 110 л/мин обладает достаточно высокой чувствительностью для диагностики данного синдрома. Следовательно, эргоспирометрическое исследование спортсменов информативно не только с точки зрения получения функциональных данных спортивной производительности, динамическое определение которых целесообразно у профессиональных спортсменов, но и для скрининга БФН на основании параметров вентиляции легких в условиях нагрузки.

Очевидную практическую направленность имеют полученные результаты о наличии взаимосвязи уровня NO выд с показателями эргоспирометрии спортсменов. Установлена способность лыжников и биатлонистов с исходными значениями NO выд > 14 ppb более длительное время работать на подпороговом уровне, демонстрируя большую аэробную эффективность. Простота, неинвазивность и воспроизводимость метода определения NO выд являются дополнительными аргументами в пользу его более широкого внедрения в практику специалистов по спортивной медицине.

На основании полученных данных разработаны рекомендации по оптимизации скрининга и профилактике БФН у лыжников и биатлонистов.

Результаты работы применяются в учебном процессе кафедры нормальной и патологической физиологии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», в работе отдела клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, внедрены в учебный процесс кафедры рекреации и спортивно-оздоровительного туризма ФГБОУ ВПО Сочинского государственного университета.

Методология и методы исследования. Согласно поставленным задачам выбраны методологически оправданные и высокоинформативные методы исследования. Методики определения стабильных метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха освоены и выполнены на базе лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «НИИ пульмонологии». Определение NO в выдыхаемом воздухе выполнялось при помощи газоанализатора CLD 88, в соответствии с критериями ATS/ERS. Функциональная диагностика бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, проводилась согласно современным международным рекомендациям.

Положения, выносимые на защиту

1. Определена распространенность бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, среди лыжников и биатлонистов в зависимости от условий и метода проведения провокационного тестирования. Предпочтительным диагностическим подходом в данных видах спорта является выполнение лабораторного исследования с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест) в силу большей чувствительности метода.
2. Лыжники и биатлонисты демонстрируют ряд особенностей метаболизма NO, свидетельствующих об активации синтеза NO в респираторном тракте. Преднагрузочный NO в выдыхаемом воздухе у лыжников и биатлонистов имеет диагностическое значение и может использоваться в качестве инструмента скрининга БФН в данной популяции.
3. Уровень NO в выдыхаемом воздухе является дополнительным информативным параметром прогнозирования спортивной производительности у лыжников и биатлонистов ввиду установленной взаимосвязи показателя с параметрами, характеризующими аэробную емкость спортсменов.
4. Спортсмены с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой, характеризуются достоверно большим уровнем максимальной вентиляции легких на уровне порога анаэробного обмена. Повышение данного показателя у лыжников и биатлонистов является фактором риска развития бронхообструкции.
5. Профессиональные занятия лыжными гонками и биатлоном ассоциированы с более интенсивной продукцией цистеиниловых лейкотриенов. Соотношение LTE₄/NO может служить дополнительным критерием БФН и мониторинга эффективности антилейкотриеновой терапии.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается выполнением работы в рамках протокола клинического исследования, разработанного в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, достаточным репрезентативным объемом клинического материала в группах сравнения, использованием воспроизводимых, точных лабораторных и инструментальных методов исследования. Основные результаты работы доложены и обсуждены на межкафедральном заседании (протокол № 3/60 от "20" октября 2014г.) с участием кафедры нормальной и патологической физиологии; кафедры физического

воспитания, ЛФК, восстановительной и спортивной медицины; кафедры общественного здоровья и здравоохранения; кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии; кафедры терапии факультета последипломного образования БУ ВО Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, а также на Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Уфа, 2011; Москва, 2012; Казань, 2013), конгрессах европейского респираторного общества (Амстердам, 2011; Вена, 2012; Барселона, 2013; Мюнхен, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликована 33 печатные работы, из них 12 публикаций в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Личное участие автора. Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах от разработки идеи исследования и проектирования протокола до статистического анализа, обсуждения и публикации результатов исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, иллюстрирована 47 рисунками и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), результатов исследования (глава 3), обсуждения (глава 4), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 245 источников литературы, из которых 36 на русском языке, 209 на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с задачами, поставленными в работе, спланировано и проведено трехэтапное исследование следующего дизайна: 1 и 2й этапы - одномоментное исследование методом поперечного среза, 3й этап – открытое нерандомизированное проспективное исследование в одной группе с контролем по исходным показателям с продолжительностью лечебного периода – 10 дней (рис. 2). Протокол исследования разработан в соответствии со стандартом «Надлежащая клиническая практика» и одобрен Этическим комитетом БУ ВО ХМГМА (заключение № 42 от 10.05.2012).

Общий объем исследования спортсменов и здоровых добровольцев, не занимающихся профессиональным спортом, составил 286 наблюдений. Проект осуществлялся на базе следующих образовательных и спортивных учреждений г. Ханты-Мансийска:

- 1) БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»;
- 2) БУ ХМАО-Югры «Центр спортивной подготовки сборных команд Югры»;
- 3) АУ СПО ХМАО-Югры «Югорский колледж-интернат олимпийского резерва»;
- 4) Бюджетное учреждение дополнительного образования детей ХМАО-Югры «Специализированная детско-юношеская спортивная школа олимпийского резерва» (биатлон);
- 5) Бюджетное учреждение дополнительного образования детей ХМАО-Югры «Специализированная детско-юношеская спортивная школа олимпийского резерва «Долина ручьев»» (лыжные гонки).

Схема распределения обследованных лиц по группам сравнения представлена на рисунке 1.



Рис. 1 Структура обследованных групп.

Спортсмены включались в исследование согласно следующим критериям:

- 1) возраст 12-26 лет;
- 2) стаж занятий спортом в течение 3-х и более лет;
- 3) виды спорта: лыжные гонки, биатлон;
- 4) подписанное информированное согласие;
- 5) отсутствие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Критериями исключения служили:

- 1) невозможность или нежелание спортсмена выполнять условия исследования;
- 2) любые заболевания, способные затруднить проведение любого этапа программы;
- 3) респираторные инфекции в течение 3 недель перед включением в программу;
- 4) применение системных кортикостероидов в течение 4 недель перед включением в программу.

Дизайн исследования спортсменов и здоровых добровольцев, не занимающихся профессиональным спортом, представлен на рисунке 2.

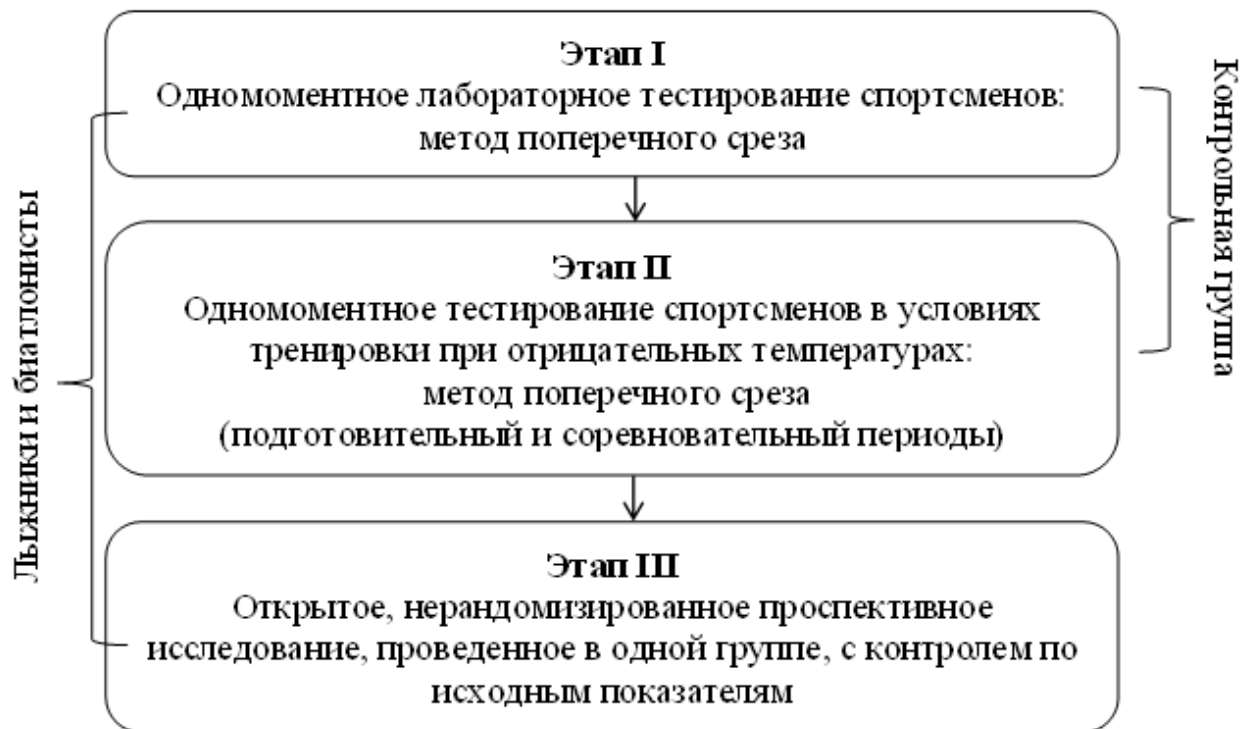


Рис. 2. Этапы исследования спортсменов и представителей группы контроля.

I этап: одномоментное лабораторное тестирование на базе ХМГМА

На первом этапе было обследовано 52 спортсмена, занимающихся зимними видами спорта (биатлонисты, лыжники).

Обследование включало следующие методы:

Клинические:

- анкетирование пациентов с целью выявления симптомов бронхообструкции, уточнения анамнеза атопии, сопутствующей патологии, частоты ОРВИ, пассивного и активного курения, лекарственной непереносимости;
- физический осмотр на предмет выявления патологии органов дыхания, а также объективных изменений со стороны других органов и систем.

Функциональные:

- выполнение непрямого провокационного лабораторного теста с физической нагрузкой на тредмиле* с исследованием функции внешнего дыхания (ФВД, MasterScreen Pneumo, Jaeger) исходно, на 1-й, 5-й, 10-й и 15-й минутах после нагрузки;

* **Примечание:** физическая нагрузка задается при помощи тредмила и дозируется по ЧСС. Стандартное время нагрузки – 8 минут, при этом в течение первых 2 минут пациент разгоняется до достижения субмаксимальной ЧСС, в течение последующих 6 минут – продолжает выполнять нагрузку при сохранении ЧСС на достигнутом уровне. Субмаксимальная ЧСС = 80% (220 – возраст, лет).

- исследование эргоспирометрических показателей в условиях тредмил-теста (Oxicon mobile, Erich Jaeger). Основные параметры: максимальное потребление кислорода ($VO_2\max$); потребление кислорода на уровне анаэробного порога ($VO_2(АП)$); максимальный кислородный пульс ($O_2/ЧСС\max$); максимальная минутная вентиляция легких ($VE\max$). Данное исследование выполнялось только в группе спортсменов;
- определение NO в выдыхаемом воздухе (NO выд, анализатор CLD 88, Eco Medics с приставкой Denox 88)* методом одиночного вдоха исходно и после нагрузки. Тестирование проводилось согласно рекомендациям ATS/ERS.

* **Примечание:** метод определения NO в выдыхаемом воздухе, использующийся в настоящей работе, основан на принципе хемилюминесценции. Его отличительными особенностями являются воспроизводимость, быстрота получения достоверного результата, неинвазивность, высокий уровень чувствительности и специфичности,

широчайший диапазон определяемых концентраций NO (0,1-5000 ppb*). Ключевой характеристикой прибора является возможность установления и поддержания экспираторной скорости воздушного потока на уровне 0,05 л/сек, позволяющий определять бронхиальную фракцию NO. Максимальная степень надежности результатов измерений также основана на применении модуля Depox 88, генерирующего свободный от NO воздух, вдыхаемый пациентом перед определением фракции NO, в соответствии с рекомендациями ATS/ERS.

II этап: одномоментное исследование методом поперечного среза в условиях тренировки на открытом воздухе при температурах окружающей среды ниже нулевой отметки (на базах спортивных объектов).

Исследование осуществлялось на заключительном этапе подготовительного периода, характеризующемся интенсивными ежедневными нагрузками (ноябрь-декабрь), а также на соревновательном этапе (февраль-март) годового тренировочного цикла (рис.1, 2).

На данном этапе исследование включало **лабораторные методы:**

- определение уровня ЛТЕ₄ в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа (ИФА, Assay Designs, США) с пересчетом на уровень креатинина;
- определение суммарной концентрации нитритов и нитратов (СКНН) с использованием наборов R&D Systems (США), 3-нитротирозина методом ИФА, Нусcult biotech (Нидерланды) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) исходно и после выполнения нагрузки.

Непрямой провокационный тест с физической нагрузкой проводился в рамках рутинной тренировки (лыжники и биатлонисты), а также с использованием бега на лыжах на расстояние 3 км (здоровые добровольцы группы контроля) на открытом воздухе при низких температурах окружающей среды с исходной и постнагрузочной динамической оценкой параметров ФВД. Оценка уровня NO выд осуществлялась до и после нагрузки по приведенной выше методике.

Всем спортсменам с диагностированным БФН, независимо от наличия/отсутствия анамнеза атопии, выполнено кожное алерготестирование (прик-тесты, Allergopharma, Германия).

III этап: проспективное исследование медикаментозного подхода к профилактике и контролю БФН у спортсменов

Всем спортсменам с диагностированным БФН назначалась терапия монтелукастом в дозе 10 мг в сутки на протяжении 10 дней, контрольные

обследования проводились исходно и по окончании лечебного периода. Исходный и постнагрузочный объем обследования соответствовал таковому на этапе II и включал: физический осмотр; определение уровня ЛТЕ₄ в образцах утренней мочи; исследование СКНН, 3-нитротирозина в КВВ; выполнение непрямого провокационного лабораторного теста с физической нагрузкой при низкой температуре с динамической спирометрией; определение NO выд.

Спортсмены не использовали в течение лечебного периода следующие препараты:

- кортикостероиды, вводимые перорально, парентерально, ингаляционно;
- β_2 -агонисты;
- теофиллины;
- антагонисты лейкотриенов (кроме применяемого препарата);
- препараты, способные повлиять на функцию легких (β -блокаторы и т.д.), течение бронхиальной астмы и воспаления (азатиоприн, метотрексат и т.д.), дающие клинически-значимые взаимодействия с препаратами, применяемыми в программе (ингибиторы моноаминоксидазы, и т.д.), психоактивные препараты, способные повлиять на уровень самооценки.

Статистический анализ данных. Статистическая обработка результатов проведена с использованием непараметрических методов при помощи пакета программ «Statistica for Windows 10,0». Данные представлены в виде средних арифметических значений с ошибкой среднего, среднеквадратичных отклонений или 95% доверительных интервалов. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в связанных выборках – критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клиническая характеристика обследованных групп

Возраст и антропометрические показатели спортсменов и представителей группы контроля были сопоставимы (табл.1). Средний стаж занятий спортом в группе лыжников и биатлонистов составил $6,5 \pm 0,2$ лет.

Таблица 1

Возраст и антропометрические показатели сравниваемых групп

Показатель	Спортсмены (n=222) m±Se*	Группа контроля (n=64) m±Se*
Возраст, лет	16,5±0,2	17,5±0,2
Вес, кг	59,4±0,9	62,8±1,6
Рост, см	167,7±0,8	168,0±1,3
ИМТ, кг/м ²	20,6±0,1	22,1±0,4
Юноши, % / Девушки, %	55 / 45	45,3 / 54,7

Примечание: m – среднее значение; Se – стандартная ошибка среднего; ИМТ – индекс массы тела.

Частота выявления респираторной симптоматики у спортсменов во время рутинных тренировок на открытом воздухе составила 37%: у 24% респондентов зарегистрированы эпизоды непродуктивного кашля во время и после преодоления дистанций на открытом воздухе при температуре ниже нулевой отметки, у 13% – ощущения недостаточно глубокого вдоха в сочетании с общим утомлением, у 1% – затрудненный выдох, возникшие в те же временные рамки.

2. Распространенность бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, особенности функции внешнего дыхания и клинических проявлений

Среди диагностических методов, позволяющих получить объективное подтверждение БФН, лидирующие позиции занимают непрямые тесты (эукапническая гипервентиляция, тест с физической нагрузкой) [Anderson S.D., Kippelen P., 2013]. Они обладают большей чувствительностью в сравнении с прямыми методиками и приводят к дегрануляции тучных клеток вследствие дегидратации и повышения осмолярности жидкости, выстилающей дыхательные пути. Вследствие этого, для выявления БФН был выбран тест с физической нагрузкой, проводившийся при комнатной температуре в условиях лаборатории и на открытом воздухе при температуре ниже нулевой отметки.

В настоящем исследовании интерес представляло сравнение частоты выявления БФН при выполнении физической нагрузки в условиях комнатной температуры и при низкой температуре окружающей среды. При использовании лабораторного тредмил-тестирования у 21% спортсменов зарегистрировано снижение ОФВ₁ на 10% и более после нагрузки, что является признаком БФН [Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastrorade J.G. и соавт, 2013]. Исходные абсолютные показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ в данной группе были достоверно больше таковых при отсутствии объективных критериев бронхообструкции (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ФВД у спортсменов в зависимости от наличия бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, при тестировании в лабораторных условиях

Показатель	Наличие БФН n=11 m (95% ДИ)*	Отсутствие БФН n=41 m (95% ДИ)*	p
Исходно			
ОФВ ₁ , л	5,2 (4,7-5,7)	4,2 (3,9-4,4)	<0,01
ФЖЕЛ, л	6,5 (5,5-7,6)	5,1 (4,8-5,5)	<0,01
МОС ₂₅₋₇₅ , л	5,0 (4,2-5,8)	4,1 (3,7-4,4)	0,03
1 ^{ая} минута после нагрузки			
ФЖЕЛ, л	5,9 (4,9-7,0)	4,9 (4,6-5,2)	0,03
ΔОФВ ₁ , %	-16,0 (-21,9-10,1)	2,4 (0,2-5)	<0,01
ΔМОС ₂₅₋₇₅ , %	-10,0 (-23,6-3,5)	22,3 (12,1-32,4)	<0,01
5 ^{ая} минута после нагрузки			
ΔОФВ ₁ , %	-10,3 (-16,6-4,0)	3,0 (0,6-6,6)	<0,01
ΔМОС ₂₅₋₇₅ , %	-4,5 (-15,1-6,0)	19,1 (8,8-29,4)	<0,01

Примечание: * - m - среднее значение (95% доверительный интервал).

Вопреки ожиданиям, тестирование с использованием нагрузки на открытом воздухе позволило диагностировать БФН только в 6,4% случаев. Причем, частота выявления БФН не отличалась в различные периоды годового цикла тренировки спортсменов и составила 6,4% в соревновательном и 6,5% в подготовительном периодах макроцикла.

Полученные результаты распространенности БФН при использовании различных условий проведения провокационного теста с нагрузкой можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, согласно современным представлениям о патогенезе БФН, основополагающий путь реализации бронхоспазма – гиперосмолярный механизм, приводящий к дегрануляции тучных клеток [Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C., 2010]. В свою очередь, гиперосмолярность поверхности слизистой респираторного тракта инициируется гипервентиляцией, сопровождающей интенсивную нагрузку независимо от места ее выполнения. Термальный же механизм развития БФН, по данным публикаций последних лет, имеет лишь дополнительное значение, что было подтверждено полученными результатами исследования. Во-вторых, при диагностике бронхоспазма в условиях тренировки на открытом воздухе, отсутствовала четкая стандартизация физической нагрузки. Безусловно, нагрузка была интенсивной, использовался бег на лыжах с ускорением, но средняя продолжительность

тренировки составляла 30-40 минут. В лабораторном тредмил-тестировании использовался метод дозирования нагрузки по субмаксимальной ЧСС, время проведения теста было ограничено 8 минутами [Anderson S.D., Pearlman D.S., Rundell K.W. и соавт., 2010]. Продолжительность нагрузки может иметь значение для диагностики БФН, поскольку опубликованные в последнее время результаты исследования БФН подтверждают наличие рефрактерного периода примерно у 50% лиц с БФН. Этот период развивается сразу после эпизода БФН и продолжается 2-3 часа, в течение которых дополнительная нагрузка не приводит к развитию повторной бронхообструкции или приводит к менее интенсивному снижению $ОФВ_1$ [Weiler J.M., Anderson S.D., Randolph C., 2010]. При этом рефрактерный период может также следовать и за физической нагрузкой меньшей интенсивности, не вызывающей развитие БФН.

Важными представляются также и результаты сравнения спирометрических показателей у спортсменов и представителей группы контроля с наличием и отсутствием феномена БФН. При тестировании на открытом воздухе спортсмены с диагностированным БФН демонстрировали достоверно более низкие объемно-скоростные показатели выдоха как исходно, так и после нагрузки. Выявленные статистически значимые различия прослеживались на обоих этапах исследования (табл.3, 4).

Таблица 3

Показатели ФВД у спортсменов в зависимости от наличия бронхоспазма,
вызванного физической нагрузкой
(тестирование на открытом воздухе, подготовительный период)

Показатель	Наличие БФН n=6 m (95% ДИ)*	Отсутствие БФН n=86 m (95% ДИ)*	p
Исходно			
$ОФВ_1$, л	3,4 (2,6-4,2)	4,2 (4,0-4,4)	0,03
ФЖЕЛ, %	136,1 (127,0-145,2)	124,5 (121,8-127,2)	0,02
$МОС_{25-75}$, л	2,8 (1,7-3,8)	5,0 (2,5-7,4)	0,03
1 ^{ая} минута после нагрузки			
$ОФВ_1$, л	3,2 (2,4-4,0)	4,2 (4,0-4,4)	0,02
$МОС_{25-75}$, л	2,7 (1,5; 4,0)	3,8 (3,6; 4,1)	0,04
$\Delta ОФВ_1$, %	-6,4 (-10,3; -2,5)	-1,6 (-2,3; -0,9)	<0,01
$\Delta МОС_{25-75}$, %	-9,8 (-18,5-1,2)	1,6 (-2,5-5,6)	0,01
5 ^{ая} минута после нагрузки			
$ОФВ_1$, л	3,1 (2,3-3,9)	4,1 (3,9-4,3)	<0,01
$МОС_{25-75}$, л	2,3 (1,5-3,2)	3,8 (3,6-4,1)	<0,01

МОС ₂₅₋₇₅ , %	69,3 (49,7-88,9)	95,0 (89,8-100,1)	<0,01
ΔОФВ ₁ , л	-9,0 (-13,4; -4,6)	-2,4 (-1,1; -1,1)	<0,01
ΔМОС ₂₅₋₇₅ , %	-16,2 (-31,7-0,6)	2,0 (-2,2-6,3)	<0,01

Примечание: * m - среднее значение (95% доверительный интервал).

Таблица 4

Показатели ФВД у спортсменов в зависимости от наличия бронхоспазма,
вызванного физической нагрузкой
(тестирование на открытом воздухе, соревновательный период)

Показатель	Наличие БФН n=5 m (95% ДИ)*	Отсутствие БФН n=73 m (95% ДИ)*	p
1ая минута после нагрузки			
ПСВ, %	84,2 (66,5; 107,4)	108,8 (69,9; 164,0)	0,03
ΔМОС ₂₅₋₇₅ , %	-25,8 (-37,1; -15,0)	-0,1 (-43,2; 70,2)	0,01
ΔОФВ ₁ , %	-12,6 (-19,0; -6,2)	-0,1 (-1,3; -1,2)	<0,01
5ая минута после нагрузки			
ПСВ, %	86,7 (76,5; 99,4)	108,4 (73,6; 150,4)	0,03
ΔМОС ₂₅₋₇₅ , %	-27,9 (-31,5; -21,5)	1,3 (-45,8; 31,3)	<0,01
ΔОФВ ₁ , %	-11,8 (-24,7; -1,1)	-0,9 (-1,9; -0,1)	<0,01

Примечание: * m - среднее значение (95% доверительный интервал).

Распространенность БФН среди здоровых добровольцев группы контроля, не занимающихся профессиональным спортом, была сопоставима с показателями спортсменов и составила 7,8%. Обследуемые этой группы с выявленным БФН характеризовались более высокими исходными значениями ФЖЕЛ (табл. 5).

Таблица 5

Показатели ФВД в группе контроля в зависимости от наличия бронхоспазма,
вызванного физической нагрузкой

Показатель	Наличие БФН n=5 m (95% ДИ)*	Отсутствие БФН n=59 m (95% ДИ)*	p
Исходно			
ФЖЕЛ, л	6,1 (4,9-7,3)	4,9 (4,6-5,2)	0,03
1 ^{ая} минута после нагрузки			
ОФВ ₁ , %	106,6 (94,2-119,0)	123,7 (119,3-128,0)	0,02
ΔОФВ ₁ , %	-10,4 (-17,2-3,6)	0,0 (-0,9-0,9)	<0,01
ΔМОС ₂₅₋₇₅ , %	-9,8 (-18,5-1,2)	1,6 (-2,5-5,6)	0,04
5 ^{ая} минута после нагрузки			
ОФВ ₁ , %	98,9 (84,2-113,7)	125,0 (118,7-131,2)	<0,01

Примечание: * m - среднее значение (95% доверительный интервал).

Известно, что жизненная емкость легких является одним из основных функциональных параметров, определяющих интенсивность вентиляции легких при нагрузке. Следовательно, спортсмены с большей емкостью легких, способные вентилировать большие объемы сухого холодного воздуха, входят в группу риска по развитию синдрома бронхиальной обструкции.

Положительная корреляционная взаимосвязь между основными показателями, отражающими динамику проходимости бронхов в провокационном тесте с нагрузкой, а именно: $\Delta\text{МОС}_{25-75}$ и $\Delta\text{ОФВ}_1$ была ожидаема (рис. 3). В исследованиях диагностических подходов к выявлению БФН продемонстрировано, что показатель МОС_{25-75} , отражающий изменения на уровне мелких бронхов, может служить дополнительным или альтернативным диагностическим маркером БФН, что особенно актуально при снижении ОФВ_1 менее 15% и/или субмаксимальной нагрузке [Sanchez A.A. и соавт., 2005].

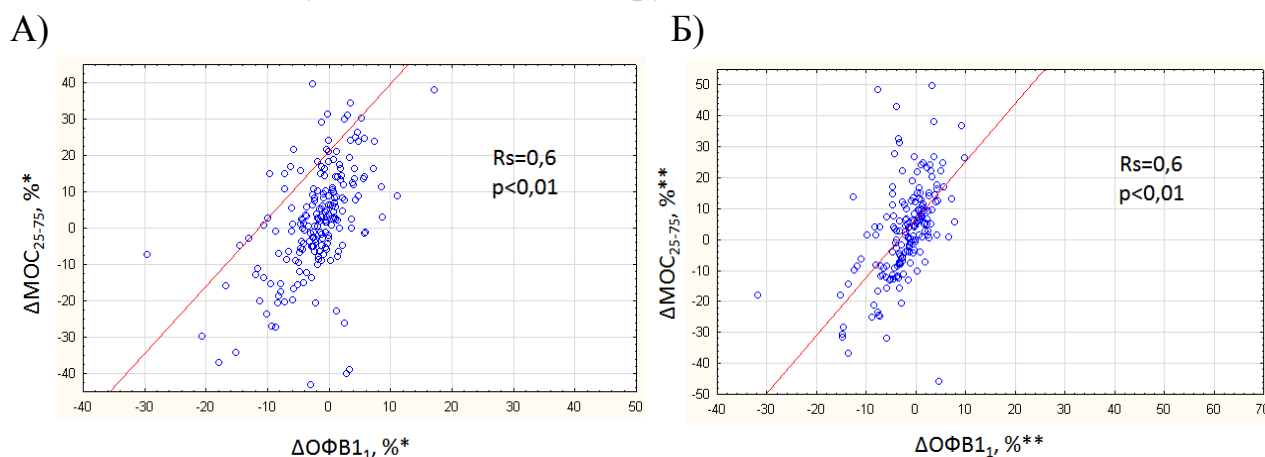


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи между спирометрическими показателями бронхообструкции у спортсменов.

А) взаимосвязь между показателями через 1 минуту после нагрузки;

Б) взаимосвязь между показателями через 5 минут после нагрузки.

Примечание:

* - разница между показателем через 1 минуту после нагрузки и исходным значением (%);

** - разница между показателем через 5 минут после нагрузки и исходным значением (%).

Группа спортсменов с зарегистрированным БФН характеризовалась следующей распространенностью респираторных симптомов: непродуктивный кашель – 27%, ощущение недостаточно глубокого вдоха – 18%, затрудненный

выдох – 9%. Отягощенный атопический анамнез отмечен у 1 лыжника и 2х биатлонисток с выявленным БФН, однако положительные результаты кожного аллерготестирования (прик-тесты, Allergopharma, Германия) определили сенсibilизацию к пыльце сорных трав только у одной спортсменки из группы обследованных с диагностированной БФН.

Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что БФН в популяции лыжников и биатлонистов чаще характеризуется стертой клинической симптоматикой. Только 54% спортсменов с диагностированным БФН подтвердили наличие респираторных симптомов, из которых наиболее часто регистрировался непродуктивный кашель. С другой стороны, в общей когорте обследованных спортсменов респираторные симптомы отмечались в 37% случаев, включая индивидов без признаков бронхообструкции. Наряду с бронхитическим синдромом, неинформативным в отношении БФН является ощущение затруднения инспираторной фазы дыхательного цикла, регистрировавшееся у 13% обследованных. Этот симптом неспецифичен и может сопровождать транзиторную дисфункцию голосовых связок, часто встречающуюся у представителей зимних видов спорта, а также утомление дыхательной мускулатуры [Weiler J.M., 2010]. Наиболее специфичным, но, вместе с тем, редко встречающимся является классический симптом затрудненного выдоха, зарегистрированный у 2х лыжников с выявленным БФН и не отмечавшийся у спортсменов с нормальными постнагрузочными параметрами функции внешнего дыхания. Следовательно, симптом затрудненного выдоха – единственный информативный субъективный признак БФН у спортсменов.

Согласно опубликованным данным, атопия является фактором риска бронхообструктивных состояний у спортсменов [Helenius I.J., 1998]. Однако, атопический механизм формирования и поддержания гиперреактивности бронхов актуален, в большей мере, для летних олимпийских видов спорта с преимущественно аэробной нагрузкой (спортивная ходьба, бег, велоспорт и др.). В настоящем исследовании из общего числа спортсменов с БФН только 1 биатлонистка продемонстрировала положительные результаты кожного аллерготестирования (внутрикожные прик-тесты), являющегося эталоном верификации атопии. Вероятно, в случае зимних видов спорта, таких как лыжные гонки и биатлон, ключевым механизмом бронхообструкции служит формирование неспецифической бронхиальной гиперреактивности, связанной с повторяющимися процессами повреждения и репарации респираторного эпителия, нейтрофильной инфильтрацией слизистой [Anderson S.D., 2008].

3. Характеристика уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у спортсменов, его взаимосвязь с параметрами функции внешнего дыхания

Большинство спортсменов и здоровых добровольцев группы контроля, не занимающихся спортом профессионально, продемонстрировали уменьшение уровня NO выд после нагрузки. Сходные изменения прослеживались при различных температурных режимах тестирования, что свидетельствует о главенствующей роли скорости вентиляции для динамики данного показателя - уменьшение NO в выдыхаемом воздухе, связанное с «вымыванием» NO из респираторного тракта вследствие гипервентиляции. Полученные данные согласуются с приведенными ранее [ATS/ERS, 2005], где показано, что выполнение интенсивной нагрузки ассоциировано со снижением уровня NO выд, связанным с его выведением в условиях гипервентиляции легких. Обобщенная сравнительная характеристика показателя NO выд в тесте с физической нагрузкой у спортсменов и в группе контроля представлена на рис. 4.

NO выд, ppb

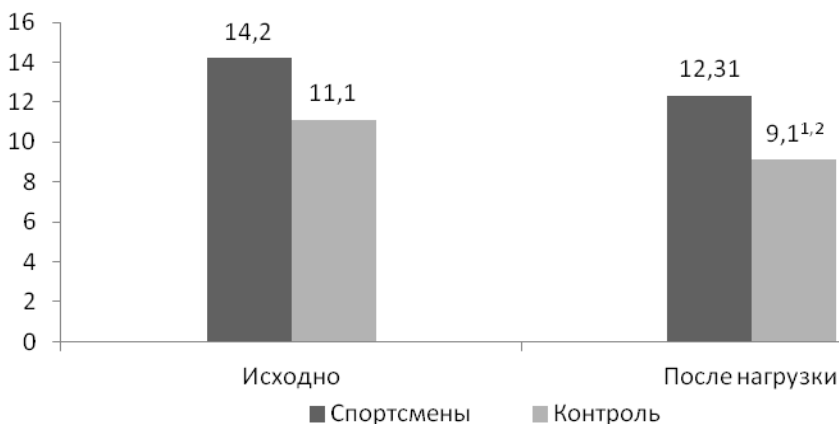


Рис. 4. Динамика NO выд у спортсменов и в группе контроля.

Примечание: 1 – $p < 0,01$ по сравнению с исходным показателем;

2 - $p = 0,02$ по сравнению с показателем в группе спортсменов.

Несмотря на сопоставимую динамику NO выд, его значения у спортсменов после нагрузки были достоверно выше, чем у добровольцев группы контроля. Данные результаты могут быть обусловлены спецификой активности NO-синтазы у спортсменов, респираторный тракт которых подвергается ежедневному воздействию больших объемов сухого холодного воздуха. С другой стороны, более интенсивная продукция NO в дыхательных путях спортсменов может быть

связана с тем, что он является мощным эндотелийзависимым фактором расслабления и участвует в развитии реактивной вазодилатации, следующей за охлаждением поверхности дыхательных путей. Кроме того, согласно результатам исследования Verges S. и соавт., 2005, посвященного изучению динамики NO выд у атлетов при выполнении нагрузки в условиях гипоксии и нормоксии внешней среды, у спортсменов со снижением PaO_2 на фоне нагрузки отмечались достоверно меньшие показатели NO выд. Авторы заключили, что NO может быть вовлечен в процесс газообмена и модулировать гипоксемическую вазоконстрикцию. Следовательно, более высокие постнагрузочные уровни NO выд у спортсменов могут свидетельствовать о более эффективном газообмене на фоне провокации нагрузкой. Кроме того, известные NO-зависимые механизмы бронходилатации [Ricciardolo F., 2000], активации мукоциллиарного клиренса [Nagaki M, 1995; Adler K.B., 1995; Jain B., 1995], бронхопротективные свойства NO в отношении бронхиальной гиперреактивности (БГР) приобретают решающее значение в условиях повышенной нагрузки на респираторный тракт спортсменов, в особенности представителей аэробных зимних видов спорта. Можно предполагать о существовании адаптивных особенностей функционирования дыхательных путей и метаболизма NO у лыжников и биатлонистов (рис. 5).

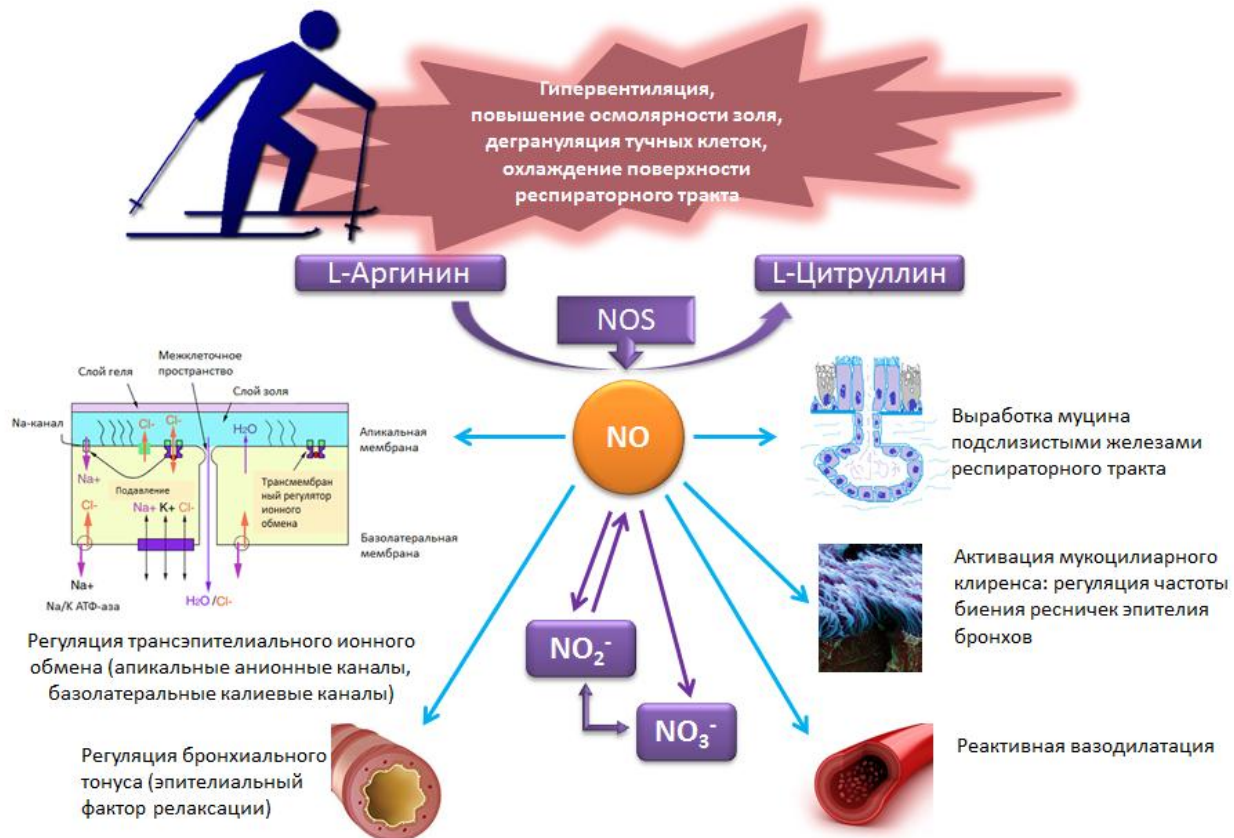


Рис. 5. Особенности метаболизма оксида азота у лыжников и биатлонистов.

Выявлены корреляционные взаимосвязи NO выд с основными показателями функции внешнего дыхания при лабораторном исследовании спортсменов (табл. 6).

Таблица 6

Взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания с уровнем NO выд в выдыхаемом воздухе у спортсменов при лабораторном тестировании

Показатель 1	Показатель 2	R_s	p
NO выд (ppb)*	ОФВ ₁ , л *	0,41	< 0,01
NO выд (ppb) **	Δ ОФВ ₁ , %**	0,38	0,04
	Δ ОФВ ₁ , %***	0,58	0,001
	ПСВ% ***	-0,56	0,002

Примечание: * - исходные показатели, ** - 1я минута после нагрузки, *** - 5я минута после нагрузки; R_s – коэффициент корреляции Спирмена.

Так, большие постнагрузочные показатели NO выд были ассоциированы с более низкими значениями ПСВ после нагрузки.

При исследовании вышеуказанных взаимосвязей у спортсменов установлена положительная корреляция NO выд после нагрузки с основными исходными и постнагрузочными параметрами функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС) (табл. 7).

Таблица 7

Взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания с уровнем NO выд у спортсменов при тренировке на открытом воздухе

Показатель 1	Показатель 2	R_s	p
Подготовительный период			
NO выд (ppb)**	ОФВ ₁ , л*	0,33	<0,01
	ФЖЕЛ, л*	0,32	<0,01
	МОС ₂₅₋₇₅ , л *	0,37	<0,01
	ОФВ ₁ , л**	0,31	<0,01
	ФЖЕЛ, л**	0,26	0,02
	МОС ₂₅₋₇₅ , л **	0,24	0,03
Соревновательный период			
NO выд (ppb)**	ОФВ ₁ , %*	0,30	<0,01
	ФЖЕЛ, %*	0,33	<0,01
	ФЖЕЛ, %**	0,28	0,02
Δ NO 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

Примечание: * - исходные показатели, ** - 1я минута после нагрузки, *** - 5я минута после нагрузки; R_s – коэффициент корреляции Спирмена.

4. Особенности метаболизма оксида азота в дыхательных путях лыжников и биатлонистов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой

Определение метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха в группах сравнения выполнялось до и после теста с нагрузкой. Суммарная концентрация нитритов и нитратов, содержание 3-нитротирозина значительно отличались у спортсменов и лиц, не занимающихся профессиональным спортом (табл. 8). Эти показатели были достоверно выше в группе лыжников и биатлонистов.

Таблица 8

Показатели метаболизма NO у спортсменов и в группе контроля

Показатель	Спортсмены (n=170) $m \pm S_e$	Группа контроля (n=64) $m \pm S_e$	p
До физической нагрузки			
NO выд, ppb	14,0±0,8	11,1±0,7	0,07
V _{NO} , л/мин	40,6±2,4	40,0±2,1	0,03
СКНН*, мкмоль/л	10,2±0,7	7,1±0,7	<0,01
NO ₂ -, мкмоль/л	3,8±0,2	2,0±0,1	<0,01
NO ₃ -, мкмоль/л	6,3±0,6	4,8±0,7	<0,01
3-нитротирозин, нг/мл	9,3±0,9	3,7±0,2	<0,01
После физической нагрузки			
NO выд, ppb	12,0±0,7	9,1±0,6	0,02
V _{NO} , л/мин	34,4±2,2	27,9±2,0	0,09
СКНН*, мкмоль/л	9,2±0,6	7,7±0,9	<0,01
NO ₂ -, мкмоль/л	3,3±0,2	2,1±0,2	<0,01
NO ₃ -, мкмоль/л	5,5±0,5	5,2±0,7	0,12
3-нитротирозин, нг/мл	10,1±0,9	3,7±0,2	<0,01
ΔNO выд**, %	-8,9±3,5	-15,9±2,8	0,83
ΔСКНН**, %	8,1±6,4	33,0±21,6	0,45
Δ3-нитротирозина**, %	54,3±19,2	11,6±8,3	0,90

Примечание: m – среднее значение; S_e – стандартная ошибка среднего значения; * - суммарная концентрация нитратов и нитритов; ** - разница между пострезультатными и исходными показателями, выраженная в процентах.

При этом, показатели здоровых добровольцев группы контроля на этапе лабораторного тестирования и в условиях тренировки на открытом воздухе, как до, так и после нагрузки были сопоставимы.

Уровень 3-нитротирозина был значимо выше у спортсменов, обследованных в соревновательном периоде макроцикла. Напротив, в этом периоде отмечена достоверно меньшая суммарная концентрация нитратов и нитритов в КВВ.

В соответствии с современными представлениями о метаболизме NO, достоверное снижение СКНН к соревновательному периоду, вероятно, связано с особенностями функционирования цикла оксида азота и, в частности, с активацией нитрит-редуктазного звена цикла (рис.6).



Рис. 6. Метаболизм NO, синтез активных соединений азота. NO₂⁻ - нитрит анион; NO₃⁻ - нитрат анион; ONOOH - пероксиазотистая кислота; МПО - миелопероксидаза; HOCl – хлорноватистая кислота.

У спортсменов с диагностированным БФН определен значимо более низкий исходный уровень NO выд. В этой группе отмечено более высокое содержание метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню NO₂⁻ по сравнению со спортсменами без БФН (табл. 9).

Сравнительная характеристика NO и его метаболитов у спортсменов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой, и без него

Показатель	Наличие БФН (n=22) m±S _e	Отсутствие БФН (n=200) m±S _e	p
До тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
NO выд, ppb	9,4±2,1	14,2±0,8	0,03
V _{NO} , л/мин	27,2±6,2	41,4±2,5	0,02
СКНН*, мкмоль/л	13,2±4,0	10,0±0,7	0,21
NO ₂ -, мкмоль/л	5,1±0,8	3,7±0,2	0,03
NO ₃ -, мкмоль/л	8,1±3,4	6,2±0,6	0,68
3-нитротирозин, нг/мл	11,5±3,6	9,2±0,9	0,47
После тренировки на открытом воздухе при низких температурах			
NO выд, ppb	8,5±1,9	12,2±0,8	0,14
V _{NO} , л/мин	24,9±5,7	35,0±2,3	0,16
Показатель	Наличие БФН (n=22) m±S _e	Отсутствие БФН (n=200) m±S _e	p
СКНН*, мкмоль/л	13,6±3,6	8,9±0,6	0,08
NO ₂ -, мкмоль/л	4,1±0,8	3,3±0,2	0,19
NO ₃ -, мкмоль/л	7,9±3,0	5,4±0,5	0,50
3-нитротирозин, нг/мл	12,0±4,1	10,0±0,9	0,55
ΔNO выд**, %	-0,7±22,0	-10,0±3,9	0,69
ΔСКНН*, %	23,6±43,0	7,3±6,4	0,92
Δ3-нитротирозина**, %	31,2±45,0	55,7±20,2	0,97

Примечание: m – среднее значение; S_e – стандартная ошибка среднего значения; * – суммарная концентрация нитратов и нитритов; ** – изменение показателя после нагрузки, рассчитанное по формуле: (NO выд после нагрузки – NO выд до нагрузки) / NO выд до нагрузки × 100%.

Таким образом, исходный уровень NO выд у спортсменов может служить информативным инструментом скрининга в диагностическом алгоритме выявления БФН на начальном его этапе. Согласно расчетам*, оптимальным пороговым значением показателя NO выд следует считать уровень ≤ 14 ppb, характеризующийся высоким уровнем чувствительности в отношении выявления бронхообструкции (77,8%). Использование данного показателя позволит ограничивать контингент спортсменов для более детального обследования и выполнения непрямых провокационных тестов.

* – расчет чувствительности параметра проводился по формуле:

$$Se = TP / (TP + FN) \times 100\%, \text{ где}$$

Se – чувствительность метода;

TP – истинно положительные результаты исследования;

FN – ложноотрицательные результаты исследования.

5. Эргоспирометрические показатели аэробной емкости у спортсменов, принявших участие в лабораторном тестировании

Эргоспирометрия или кардиореспираторное нагрузочное тестирование позволяет одновременно оценивать основную функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, заключающуюся в газообмене между клетками и окружающей средой (аэробную работоспособность). В настоящем исследовании кардио-респираторное тестирование было применено с целью изучения показателей аэробной емкости, а также поиска взаимосвязей между данными показателями и продукцией NO выд в дыхательных путях лыжников и биатлонистов.

В группе спортсменов мужского пола выявлены достоверно большие эргоспирометрические показатели тренированности (табл. 10). Более высокие показатели у мужчин были, безусловно, ожидаемы вследствие половых различий по антропометрическим параметрам.

Таблица 10

Сравнительная характеристика эргоспирометрических параметров спортсменов и спортсменок по результатам лабораторного тредмил-тестирования

Показатель	Общее значение	Спортсмены (n=28) m±S _e	Спортсменки (n=24) m±S _e	p
VE _{max} , л/мин	115,4±4,0	134±4,2	94,0±2,8	p<0,001
VE(АП), л/мин	103,5±5,1	120,1±4,2	82,7±6,0	p<0,001
ЧД, в мин.	45,7±0,8	46,8±1,3	44,5±0,9	p=0,064
ЧД, %	110,5±2,0	112,6±3,1	108,0±2,4	p=0,142
РД, абс	26,6±2,0	24,2±2,4	29,3±3,1	p=0,151
РД, %	84,9±8,2	76,3±10,4	94,8±12,9	p=0,142
VO _{2max} , мл/мин	3189,4±112,4	3702,0±131,6	2603,7±67,8	p<0,001
VO ₂ (АП), мл/мин	3018,9±157,9	3470,4±192,3	2454,4±146,8	p<0,001
VO _{2max} , мл/мин/кг	49,8±1,4	54,7±1,7	44,2±1,7	p<0,001
VO ₂ /ЧСС (АП)	25,8±5,9	24,4±3,2	27,9±4,4	p=0,011
VO ₂ /ЧСС, абс.	20,4±1,3	24,0±1,9	15,7±1,0	p<0,001
VO ₂ /ЧСС, %	154,6±7,5	155,2±10,5	153,8±10,7	p=0,988
VCO _{2max} , мл/мин	3141,1±104,3	3660,2±97,8	2547,8±75,7	p=0,011
VCO ₂ (АП), мл/мин	2937,3±138,3	3489,8±127,8	2345,3±120,1	p=0,011

Примечание: VE_{max} – максимальная минутная вентиляция легких; VE (АП) – минутная вентиляция на уровне анаэробного порога; ЧД – частота дыхания; РД – резерв дыхания; VO_{2max} – максимальное потребление кислорода; $VO_2/ЧСС$ – кислородный пульс; VCO_{2max} – максимальное содержание CO_2 в выдыхаемом воздухе.

При сравнении показателей, характеризующих аэробную работоспособность, с NO выд у спортсменов определены положительные взаимосвязи $VO_2 max$ с исходным и пострезультативным NO выд (табл.11).

Таблица 11

Взаимосвязь показателей эргоспирометрии и NO выд у спортсменов

Показатели	R_s	p
VO_{2max} , мл/мин & NO выд ²	0,4	<0,05
VO_{2max} , мл/мин/кг & NO выд ¹	0,3	<0,05
VO_{2max} , мл/мин/кг & NO выд ²	0,4	<0,05
$VO_2/ЧСС$, абс & NO выд ¹	0,4	<0,05
$VO_2/ЧСС$, абс & ΔNO выд	-0,5	<0,05
$VO_2/ЧСС$, % & ΔNO выд	-0,5	<0,01

Примечание: 1 - до нагрузки; 2 – после нагрузки; R_s - коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Из полученных данных следует, что уровень NO выд находится в прямой взаимосвязи с основным критерием аэробной работоспособности атлета. Эти результаты получены впервые и являются приоритетными. Также определена отрицательная корреляционная зависимость между показателем динамики ΔNO выд, % и значениями кислородного пульса спортсменов. Таким образом, оптимальные функциональные параметры сердечно-сосудистой системы, отражающие эффективность доставки кислорода в ткани, ассоциированы с более выраженным пострезультативным снижением NO выд. Данные результаты настоящего исследования также получены впервые.

При сравнении эргоспирометрических показателей спортсменов с наличием и отсутствием БФН выявлены значимые отличия по параметрам максимальной вентиляции и кислородного пульса (табл. 12).

Сравнительная характеристика эргоспирометрических параметров спортсменов в зависимости от наличия БФН по результатам лабораторного тредмил-тестирования

Показатель	Наличие БФН (n=11) m±Se	Отсутствие БФН (n=41) m±Se	p
VE _{max} , л/мин	124,4±8,2	113,1±4,5	0,18
VE(АП), л/мин	118,1±10,2	98,4±5,5	0,04
ЧД _{max} , в мин	44,4±1,5	46,1±1,0	0,46
ЧД _{max} , %	109,1±4,3	110,8±2,3	0,75
РД, абс.	33,2±4,9	24,8±2,0	0,09
РД, %	118,4±17,3	76,6±8,9	0,05
Показатель	Наличие БФН (n=11) m±Se	Отсутствие БФН (n=41) m±Se	p
VO _{2max} , мл/мин	3493,7±231,3	3113,4±126,3	0,22
VO ₂ (АП), мл/мин	3421,4±289,2	2878,0±181,0	0,16
VO ₂ /ЧСС, %	129,4±4,2	160,5±8,8	0,02
VO ₂ /ЧСС (АП) мл/мин/кг	22,4±4,0	27,1±8,1	0,57

Примечание: M – среднее значение; S_e – стандартная ошибка среднего значения; VE_{max} – максимальная минутная вентиляция легких; VE (АП) – минутная вентиляция на уровне анаэробного порога; ЧД – частота дыхания; РД – резерв дыхания; VO_{2max} – максимальное потребление кислорода; VO₂/ЧСС – кислородный пульс; VCO_{2max} – максимальное содержание CO₂ в выдыхаемом воздухе.

Более высокий показатель минутной вентиляции на уровне анаэробного порога (VE(АП)) у спортсменов с БФН свидетельствует в пользу доминирующей роли гиперосмолярного механизма реализации бронхообструкции в условиях интенсивной нагрузки. Установлено пороговое значение VE (АП) > 110 л/мин, которое может рассматриваться в качестве дополнительного параметра скрининга БФН при прогностической ценности отрицательного результата 71,4%.

6. Метаболизм цистеиниловых лейкотриенов у спортсменов

Известно, что цистеиниловые лейкотриены (cysLT) играют важную роль в развитии и поддержании бронхоконстрикции и воспаления в дыхательных путях. Соответственно, особый интерес представляло определение уровня конечного продукта их метаболизма (LTE₄) в моче обследованных спортсменов, ежедневные тренировки которых связаны с продолжительной экспозицией холодного воздуха.

Рисунок 7 демонстрирует характеристику уровня ЛТЕ₄ в группах сравнения. Соревновательный период, являющийся заключительным этапом наиболее интенсивной части годового тренировочного цикла лыжников и биатлонистов, закономерно характеризовался значимо более высокими показателями ЛТЕ₄ в моче.

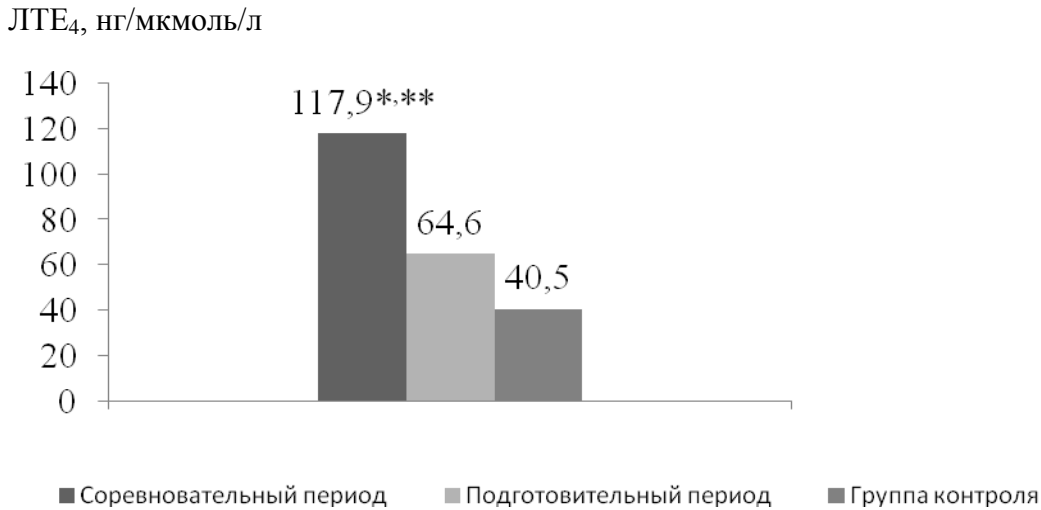
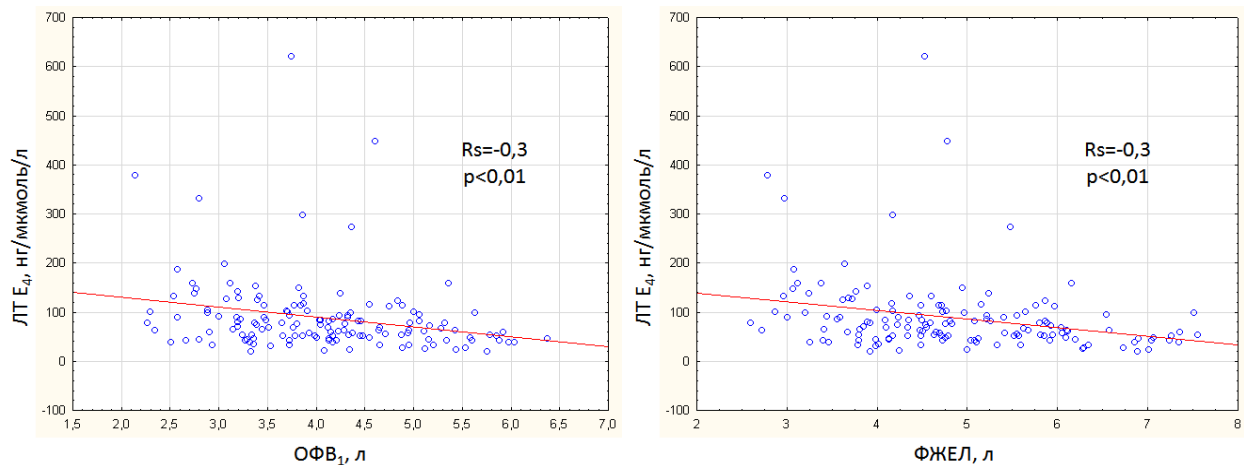


Рис. 7. Содержание ЛТЕ₄ в моче обследованных спортсменов и группы контроля.

*- $p < 0,01$ по сравнению с группой контроля;

** - $p < 0,05$ по сравнению с подготовительным периодом.

Выявлены отрицательные взаимосвязи основных объемно-скоростных спирометрических показателей и уровня суэЛТ в моче спортсменов вне зависимости от периода тренировочного цикла (рис. 8А, Б).



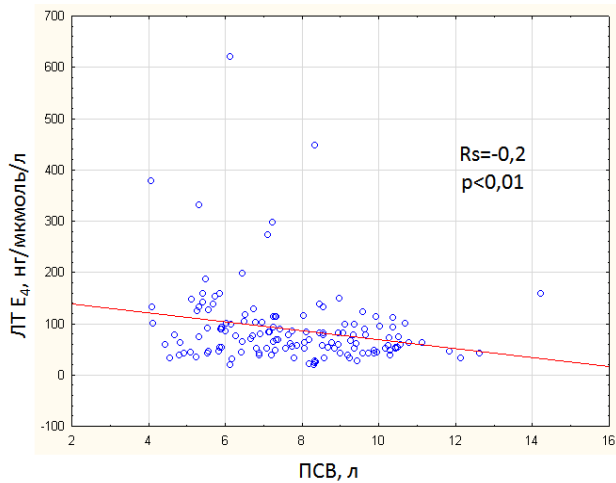


Рис. 8А. Корреляции между уровнем ЛТЕ₄ в моче и исходными показателями спирометрии у спортсменов.

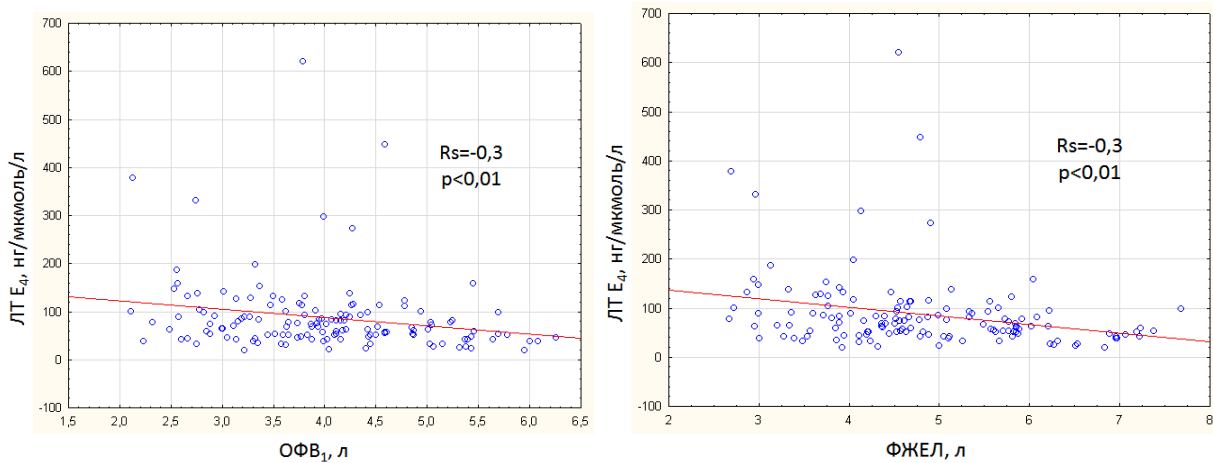


Рис. 8Б. Корреляции между уровнем ЛТЕ₄ в моче и показателями спирометрии после нагрузки у спортсменов.

Причиной повышенного уровня ЛТЕ₄ у лыжников и биатлонистов в сравнении с группой контроля, вероятно, является увеличение продукции сусЛТ лейкоцитами, инфильтрирующими слизистую бронхов, в условиях чередующихся процессов повреждения и репарации респираторного эпителия [Anderson S.D., Kirpelen P., 2008]. Несмотря на отсутствие достоверных различий по этому показателю между спортсменами с БФН и без БФН, определены отрицательные взаимосвязи между ЛТЕ₄ и ОФВ₁. ($r=-0,3$; $p<0,01$). Таким образом, выявленная взаимосвязь может свидетельствовать о патогенетической роли ЛТЕ₄ в прогрессировании бронхообструкции у спортсменов и позволяет рассматривать данный показатель в качестве маркера нарушений вентиляционной функции респираторного тракта.

Полученные данные соотносятся с результатами исследования Caillaud и соавт., 2003, выявившими значимое повышение мочевой экскреции и плазменной концентрации ЛТЕ₄ у профессиональных велосипедистов в ответ на нагрузку при среднем уровне 78% от пикового V_{O₂} с индукцией легкой гипоксемии (среднее снижение P_{O₂} составило 15 мм рт.ст.). При сходной интенсивности нагрузки и показателях снижения P_{O₂} в группе нетренированных индивидов показатель оставался неизменным.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют предположить увеличение продукции cysЛТ в рамках инициации неспецифического воспаления слизистой респираторного тракта под действием интенсивной физической нагрузки в условиях низкой температуры окружающей среды у лыжников и биатлонистов.

7. Эффективность медикаментозной коррекции бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой

Согласно результатам плацебо-контролируемых исследований [Steinshamn S., 2004; Rundell K., 2005], монтелукаст обладает способностью уменьшать степень бронхообструкции после физической нагрузки у пациентов с астмой и БФН. К преимуществам антилейкотриеновой профилактики БФН с использованием монтелукаста относятся хорошая переносимость препарата, однократный прием суточной дозы, повышающий приверженность пациентов к лечению, высокая эффективность и отсутствие снижения чувствительности к препарату [Kemp J.P., 2009; Anderson S.D., Kippelen P., 2012].

Всем спортсменам с диагностированным БФН по результатам теста с нагрузкой в условиях тренировки на открытом воздухе (n=11) была назначена терапия монтелукастом в суточной дозе 10 мг с продолжительностью приема препарата - 10 дней. Из них только 1 спортсменка лыжница не получила назначенного лечения из-за отказа родителей. По окончании курса терапии было проведено повторное тестирование с регистрацией показателей функции внешнего дыхания, определением вышеописанных показателей в конденсате выдыхаемого воздуха до и после тренировки на открытом воздухе при низкой температуре.

Протективные свойства монтелукаста в отношении БФН у лыжников и биатлонистов, тренирующихся в условиях низких температур, были продемонстрированы и в настоящем исследовании. Динамика ОФВ₁ у спортсменов, прошедших курс терапии монтелукастом, приведена на рис. 9.

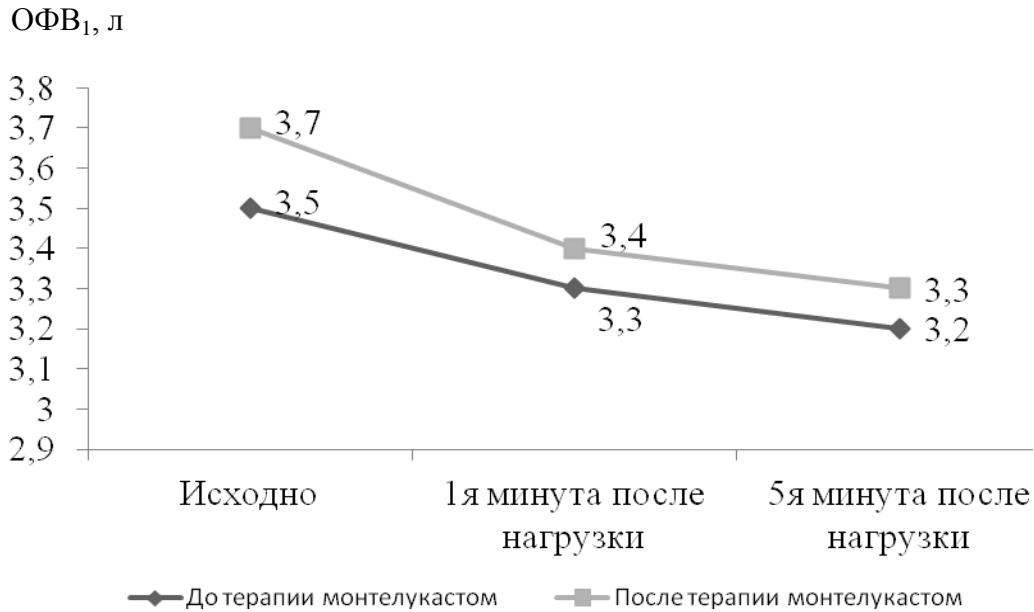


Рис. 9. Динамика ОФВ₁ после 10-дневного курса лечения монтелукастом.

При контрольном тестировании спортсмены продемонстрировали отсутствие критериев БФН после нагрузки (рис. 10).

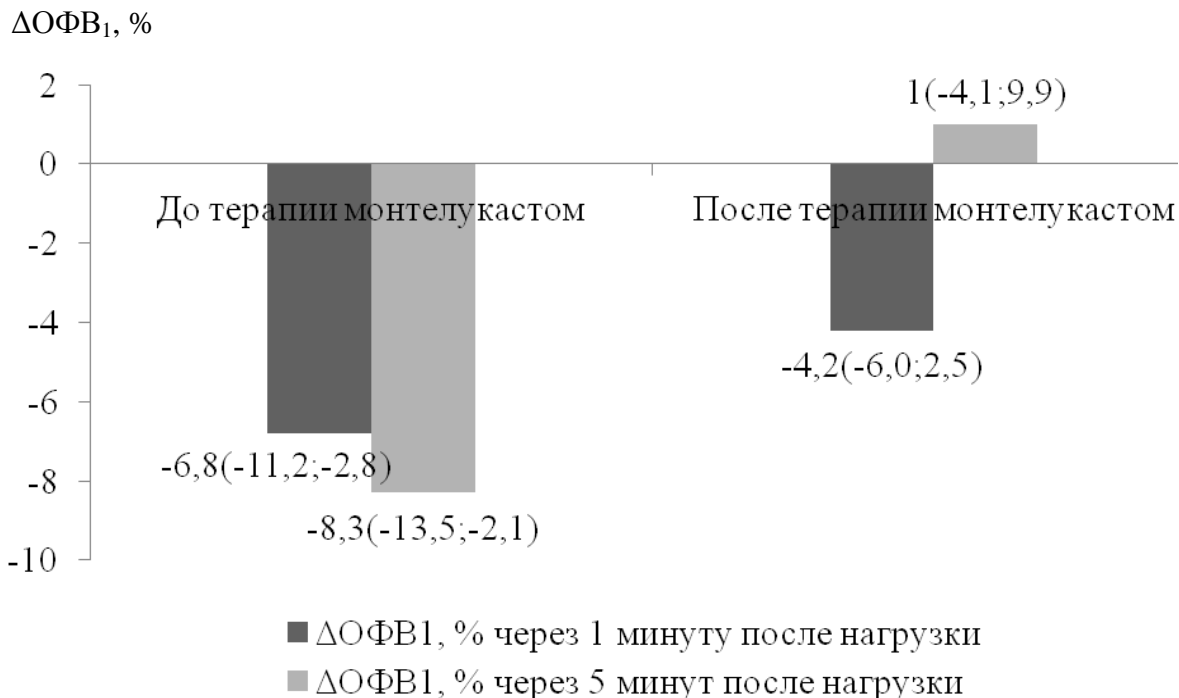


Рис. 10. Динамика показателя ΔОФВ₁ после 10-дневного курса лечения монтелукастом.

Исходный уровень NO выд был сопоставим у спортсменов с БФН до и после лечения монтелукастом, однако динамика показателя после лечения изменилась: зарегистрировано снижение NO выд после нагрузки (рис. 11).



Рис. 11. Динамика показателя ΔNO выд после 10-дневного курса лечения монтелукастом.

После проведенного лечения преднагрузочные показатели СКНН, нитратов и нитритов в КВВ были ниже исходных значений, однако после теста с нагрузкой регистрировался рост содержания СКНН за счет нитратов (рис. 12-14). Достоверных различий при сравнении спортсменов БФН«+» и БФН«-» не зарегистрировано.

СКНН, мкмоль/л

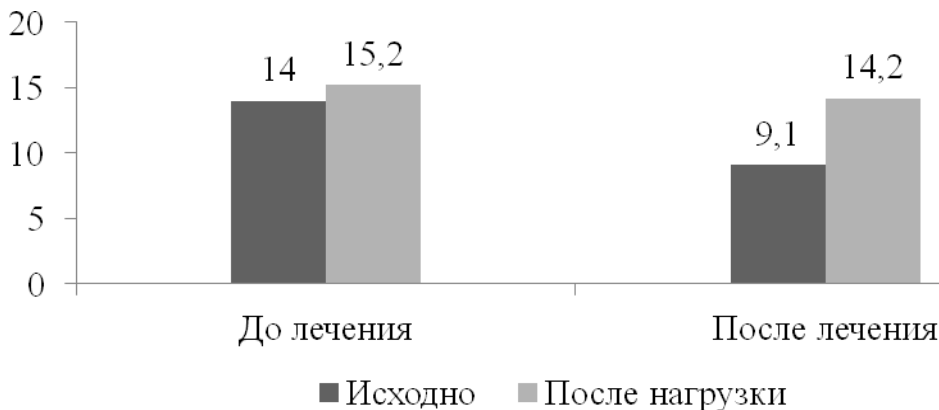


Рис. 12. Динамика суммарной концентрации СКНН с конденсате выдыхаемого воздуха на фоне терапии монтелукастом.

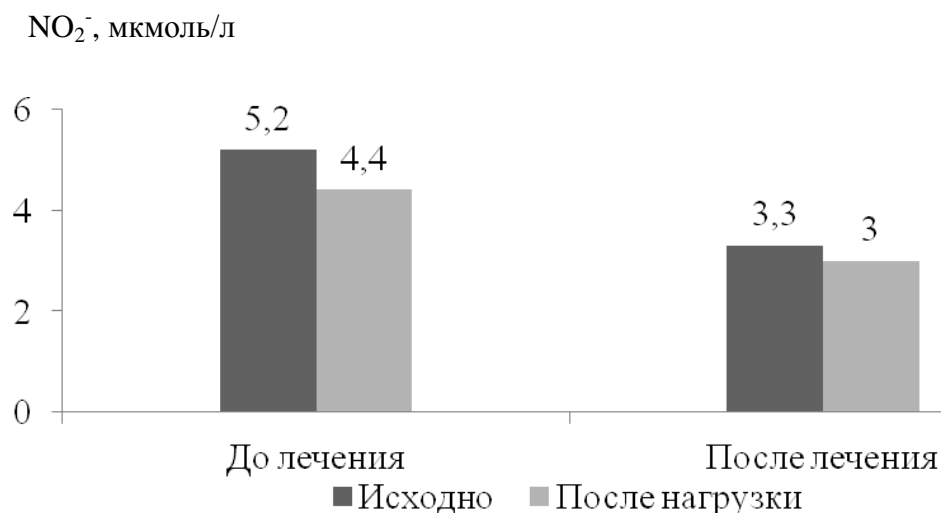


Рис. 13. Динамика концентрации нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха на фоне терапии монтелукастом.

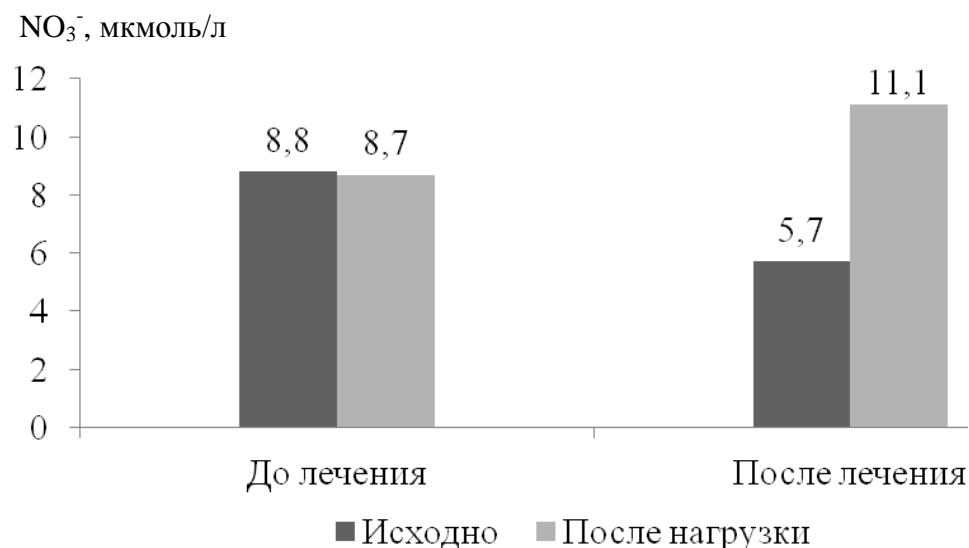


Рис. 14. Динамика концентрации нитратов в конденсате выдыхаемого воздуха на фоне терапии монтелукастом.

В целом, выявленная динамика NO выд свидетельствует о модулирующих свойствах противовоспалительной активности антилейкотриеновой терапии монтелукастом в отношении параметров респираторного метаболизма NO при БФН у спортсменов. Показатели ЛТЕ₄ в моче до и после лечения не отличались.

Таким образом, результаты данного исследования и работ, опубликованных ранее, свидетельствуют, что антилейкотриеновые препараты могут использоваться в качестве альтернативы профилактическому назначению β₂-агонистов у лыжников и биатлонистов с БФН. Отсутствие значимых противопоказаний,

хорошая переносимость, а также разрешение Международного Олимпийского комитета на неограниченное использование антилейкотриеновых препаратов являются дополнительными аргументами в пользу рекомендации применения этих средств у представителей зимних атлетических видов спорта.

8. Соотношение ЛТЕ₄/NO выд в исследуемых группах

В публикациях последних лет, посвященных изучению механизмов и поиску подходов к коррекции БФН, в качестве предиктора эффективности антилейкотриеновой терапии используется соотношение ЛТЕ₄/NO выд. Установлено, что более высокое соотношение ЛТЕ₄/NO выд ассоциировано с менее выраженным снижением ОФВ₁ на фоне терапии монтелукастом, т.е. лучшими профилактическими свойствами препарата [Baek H., Jang Y., Kim J. и соавт., 2013]. В настоящем исследовании выполнен анализ данного соотношения у спортсменов и его взаимосвязи с объективными признаками бронхообструкции.

У спортсменов соотношение ЛТЕ₄/NO выд составило $9,4 \pm 1,1$; в группе контроля – $4,9 \pm 0,4$ ($p=0,006$). На рисунке 15 представлено распределение показателя в зависимости от наличия/отсутствия БФН у спортсменов и в группе контроля.

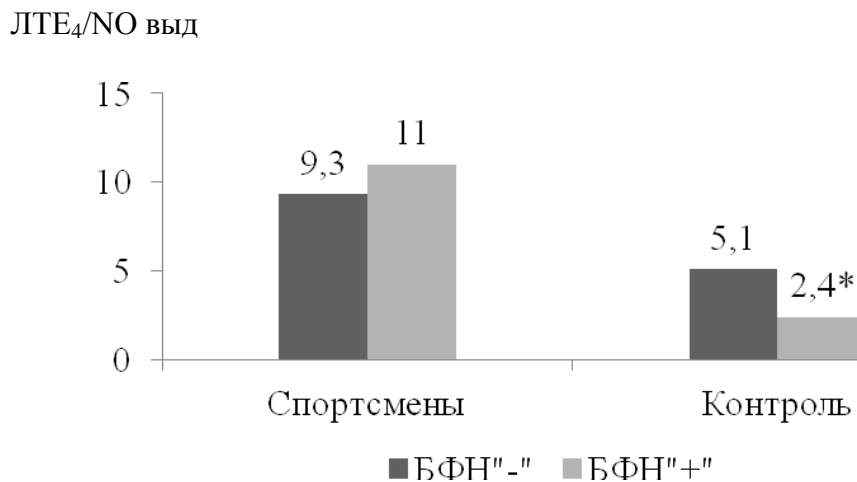


Рис. 15. Соотношение ЛТЕ₄/NO выд в группах сравнения в зависимости от наличия БФН.

* - $p=0,03$ по сравнению с представителями группы контроля без БФН.

Таким образом, максимальный показатель ЛТЕ₄/NO выд зарегистрирован у лыжников и биатлонистов с диагностированным БФН, которые в дальнейшем продемонстрировали хороший ответ на терапию монтелукастом.

КОНЦЕПЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование характеризуется комплексным подходом к решению проблемы бронхоспазма физической нагрузки у лыжников и биатлонистов, включающим клиническую и патогенетическую составляющую данного феномена, подходы к оптимизации диагностики и фармакотерапии. Результаты работы позволяют охарактеризовать клинические особенности бронхообструкции у спортсменов, дать сравнительную характеристику чувствительности различных диагностических методов. Ключевой составляющей исследования служит подтверждение модификации метаболизма NO у лыжников и биатлонистов (рис. 16). Активация продукции NO в дыхательных путях спортсменов в условиях повторяющейся гипервентиляции холодного воздуха, вероятно, носит защитно-приспособительный характер, препятствуя чрезмерному охлаждению слизистой, регулируя секрецию слизи железами подслизистого слоя бронхов, стимулируя моторику ресничек цилиндрического эпителия. Функциональная активность ионных каналов также в значительной степени подвержена модулирующему действию NO посредством активации апикальных анионных каналов и базолатеральных калиевых каналов эпителиоцитов по цГМФ-зависимому пути. Следовательно, NO обладает свойствами физиологического регулятора трансэпителиального ионного обмена. Данная концепция подтверждается достоверно более низкими показателями NO выд и стабильных метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха у спортсменов с диагностированным бронхоспазмом физической нагрузки. Результаты исследования позволяют предлагать определение NO выд в качестве скрининга БФН с пороговым значением ≤ 14 ppb с целью определения выборки спортсменов для углубленного функционального провокационного тестирования. Модификация метаболизма NO у обследованных спортсменов с БФН и ее вклад в реализацию данного синдрома схематически представлены на рисунке 16.

Важная составляющая работы - поиск и обоснование направлений оптимизации профилактической терапии БФН. Предпочтительной медикаментозной профилактикой является применение антилейкотриенов, что связано с выявленной в ходе исследования активацией продукции лейкотриенов у лыжников и биатлонистов, а также значимой ролью лейкотриенов в реализации бронхообструкции.

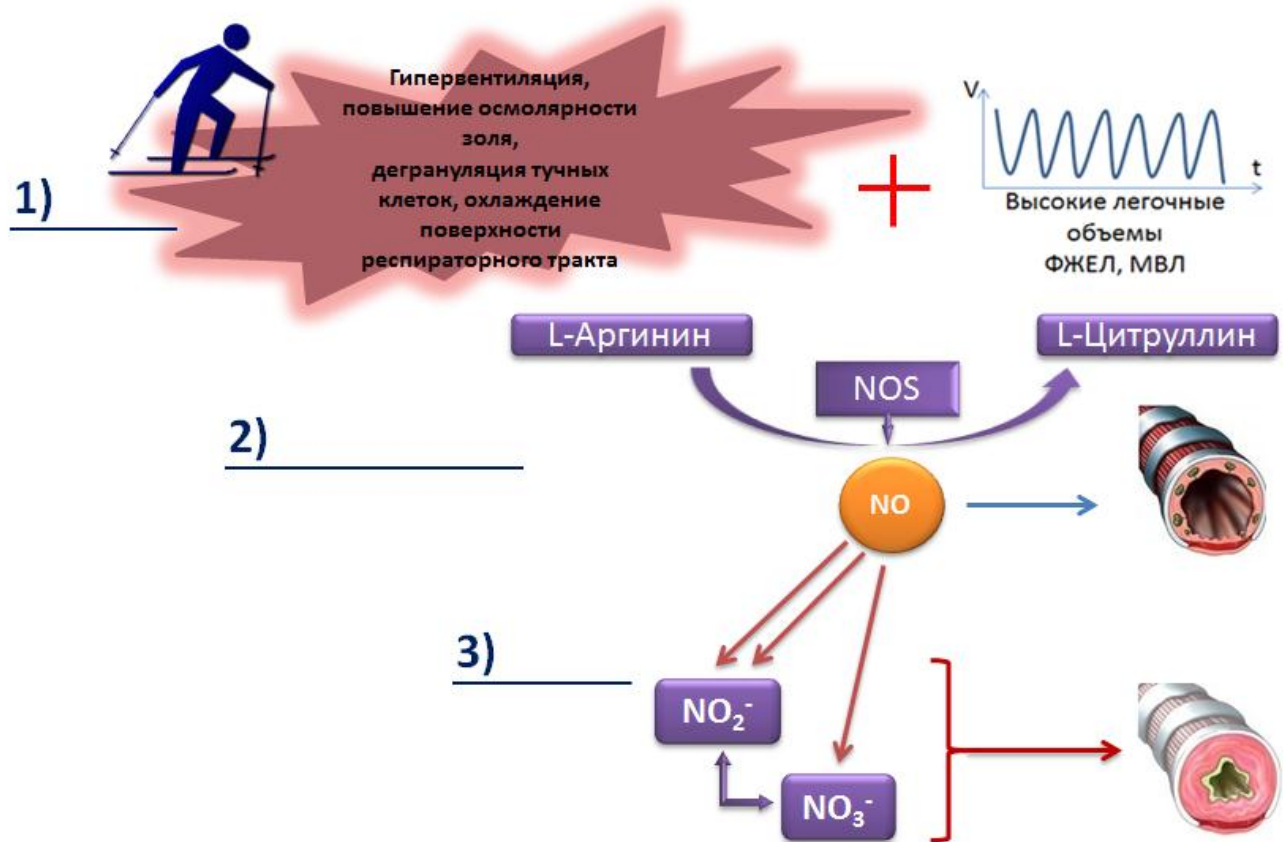


Рис. 16. Роль NO в формировании БФН у лыжников и биатлонистов.

Примечание: МВЛ – максимальная вентиляция легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, среди лыжников и биатлонистов составляет 21% при проведении непрямого провокационного теста с физической нагрузкой в условиях лаборатории при комнатной температуре и 6,5% - на открытом воздухе при температуре ниже нулевой отметки, что сравнимо с таковой у здоровых индивидов, не занимающихся спортом профессионально (7,8%). Показатели распространенности бронхоспазма физической нагрузки у спортсменов сопоставимы как в подготовительном, так и в соревновательном периоде годового тренировочного цикла.
2. У лыжников и биатлонистов особенностью клинического течения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, является отсутствие субъективной симптоматики или ее минимальная выраженность (54%

респондентов), в большинстве случаев проявляющаяся непродуктивным кашлем во время или в течение 5-10 минут после тренировки. Бронхообструкция носит легкий характер со снижением $ОФВ_1$ в пределах 15% от исходного значения на фоне достоверно большего исходного объема ФЖЕЛ у спортсменов и в группе контроля с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой.

3. Определяется положительная взаимосвязь между постнагрузочным уровнем NO в выдыхаемом воздухе и базовыми показателями форсированной спирометрии (ФЖЕЛ $r_s=0,3$, $p<0,01$; $ОФВ_1$ $r_s=0,3$, $p<0,01$) у спортсменов.
4. У лыжников и биатлонистов со стажем профессиональных занятий спортом ≥ 3 лет достоверно повышается NO в выдыхаемом воздухе после нагрузки, а также суммарная концентрация нитратов/нитритов ($10,2\pm 0,7$ vs $7,1\pm 0,7$; $p<0,01$) и 3-нитротирозина ($9,3\pm 0,9$ vs $3,7\pm 0,2$; $p<0,01$) в конденсате выдыхаемого воздуха, что свидетельствует об активизации синтеза NO в респираторном тракте спортсменов.
5. У спортсменов с диагностированным бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой, регистрируется значимо более низкий исходный NO в выдыхаемом воздухе (≤ 14 ppb) по сравнению со спортсменами без бронхообструкции. Этот параметр может быть использован в качестве порогового уровня для быстрого, воспроизводимого и неинвазивного скрининга, с чувствительностью 77,8%, предшествующего выполнению «золотого стандарта» диагностики бронхоспазма физической нагрузки – непрямым провокационным тестом.
6. Спортсмены с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой, демонстрируют достоверно большие показатели минутной вентиляции легких на уровне анаэробного порога в сравнении с обследованными без бронхообструкции ($104,9\pm 5,8$ vs $98,4\pm 5,5$; $p<0,05$). Повышение показателя >110 л/мин можно рассматривать в качестве фактора риска бронхообструкции. Регистрируется положительная корреляция уровня NO в выдыхаемом воздухе с максимальным потреблением кислорода, характеризующим аэробную мощность спортсменов, что свидетельствует об ассоциации повышения NO с возрастанием аэробных резервов у спортсменов.
7. У лыжников и биатлонистов имеет место достоверно более высокий уровень экскреции лейкотриена E_4 с мочой по сравнению с группой контроля. Определяется отрицательная взаимосвязь содержания лейкотриена E_4 с

основными объемно-скоростными спирометрическими параметрами (ФЖЕЛ $r_s = -0,3$, $p < 0,01$; ОФВ₁ $r_s = -0,3$, $p < 0,01$). Уровень экскреции лейкотриена E₄ у спортсменов не отличается в зависимости от наличия / отсутствия бронхообструкции.

8. Максимальный показатель соотношения уровня экскреции с мочой лейкотриена E₄ к содержанию NO в выдыхаемом воздухе (LTE₄/NO выд) регистрируется у лыжников и биатлонистов с диагностированным бронхоспазмом ($9,4 \pm 1,1$ vs $4,9 \pm 0,4$ группы контроля; $p = 0,006$), которые в дальнейшем отвечают на терапию монтелукастом.
9. Профилактическая антилейкотриеновая терапия монтелукастом является эффективным подходом к коррекции бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, у спортсменов и способствует восстановлению функциональных показателей внешнего дыхания и параметров метаболизма NO.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Профессиональные занятия биатлоном и лыжными гонками необходимо рассматривать как фактор риска развития БФН. Рекомендованы следующие подходы к оптимизации алгоритма диагностики бронхообструкции у лыжников и биатлонистов:
 - 1 этап диагностического поиска (анамнестические данные, клиника)
 - Из субъективных симптомов принимать во внимание только ощущения затрудненного выдоха.
 - 2 этап диагностического поиска (лабораторно-инструментальные данные)
 - В ходе рутинного эргоспирометрического обследования спортсменов с целью определения динамики спортивной производительности следует уделять особое внимание спортсменам с высокими легочными объемами (ФЖЕЛ $< 5,5$ л) в сочетании с объемом минутной вентиляции на уровне анаэробного порога более 110 л/мин. Таким спортсменам следует рекомендовать дополнительное функциональное обследование в соответствии с международными рекомендациями (эукапническая гипервентиляция, ингаляционные провокационные тесты).
 - Инструментальный скрининг БФН может быть оптимизирован определением NO в выдыхаемом воздухе, что позволит ограничить выборку спортсменов с исходным показателем ≤ 14 ppb для более детального обследования (динамическая спирометрия, прямые провокационные тесты).

○

- При выявлении БФН у спортсмена оптимальная терапевтическая тактика заключается в назначении профилактической терапии блокаторами рецепторов лейкотриенов продолжительностью не менее 10 дней с последующим динамическим наблюдением и переводом спортсмена на немедикаментозный режим профилактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинико-функциональная характеристика фенотипов тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы [Текст] / Л.М. Огородова, О.С. Кобякова, Ф.И. Петровский, И.А. Деев, Т.В. Сметаненко, Л.Ю. Никитина // **Клиническая медицина**. - 2006. - № 2. - С. 24-27. (0,573)
2. Местнодействующие кортикостероиды в терапии аллергологических заболеваний [Текст] / Ф.И. Петровский, Ю.А. Петровская, Л.Ю. Никитина, Т.В. Сметаненко // Ханты-Мансийск. – 2008. – 95с.
3. Физическая нагрузка как фактор, влияющий на сердечно-сосудистую систему и функцию внешнего дыхания у биатлонистов [Текст] / Л.Ю. Никитина, Ю.А. Петровская, С.Ш. Гасымова // Научный медицинский вестник ХМГМИ. - 2009. - № 3 - 4. – С. 30-36.
4. Аудит знаний основных положений GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия по астме) у врачей Томской области [Текст] / Л.В. Абашина, О.С. Кобякова, И.А. Деев, И.Л. Коломеец, Е.А. Старовойтова, Н.А. Черевко, Ю.А. Петровская, Л.Ю. Никитина // **Бюллетень Сибирской медицины**. - 2009. - № 4 (2). - С. 96-102. (0,199)
5. Клиническая фармакология и фармакоэкономика тяжелой бронхиальной астмы [Текст] / Ф.И. Петровский, Л.Ю. Никитина, Т.В. Сметаненко, Ю.А. Петровская // Ханты-Мансийск. - 2010. - 152с.
6. Бронхоспазм физической нагрузки у спортсменов: современное состояние проблемы [Текст] / Л.Ю. Никитина, Ю.А. Петровская, С.Ш. Гасымова, А.А. Ульянов, Т.В. Шашкова // **Практическая медицина**. - 2011г. - № 3(51). - С. 104-109. (0,339)
7. Exhaled nitric oxide and lung function in winter sports elite athletes [Текст] / S. Gasymova, A. Ulyanov, L. Nikitina, F. Petrovsky // *Eur Respiratory J.* – 2011. – Vol. 38, suppl. 55. – P. 379.
8. Cardiopulmonary exercise testing and hormonal status in winter sports elite athletes [Текст] / A. Ulyanov, S. Gasymova, L. Nikitina, F. Petrovsky // *Eur Respiratory J.* – 2011. – Vol. 38, suppl. 55. - P. 387.
9. Никитина, Л.Ю. Особенности функции внешнего дыхания и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у спортсменов, занимающихся зимними видами спорта [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.Ш. Гасымова, А.А. Ульянов, Ю.А. Петровская, Т.В. Шашкова, С.К. Соодаева, Ф.И. Петровский // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011. – С. 340.
10. Никитина, Л.Ю. Взаимосвязь показателей эргоспирометрии и гормонального статуса у спортсменов, занимающихся зимними видами спорта [Текст] / Л.Ю. Никитина, А.А. Ульянов, С.Ш. Гасымова, Ю.А. Петровская, Т.В. Шашкова, С.К. Соодаева, Ф.И.

- Петровский // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Уфа, 2011г. – С. 344.
11. Влияние тренировочного процесса при низких температурах на показатели бронхиальной обструкции и фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе у лыжников и биатлонистов [Текст] / Л.Ю. Никитина, В.Н. Котлярова // Научный медицинский вестник Югры. - 2012. - № 1 - 2. - С. 210-213.
 12. Никитина, Л.Ю. Взаимосвязь уровня экскреции лейкотриена E4 и синтеза оксида азота в дыхательных путях с параметрами спирометрии у лыжников и биатлонистов г. Ханты-Мансийска [Текст] / Ф.И. Петровский, Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева // Сборник материалов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2012. – С. 181-182.
 13. Никитина, Л.Ю. Исследование уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и функции внешнего дыхания у лыжников и биатлонистов в условиях интенсивной тренировки при низких температурах [Текст] / Ф.И. Петровский, Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева // Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2012. – С. 154.
 14. Никитина, Л.Ю. Влияние стресса на свободнорадикальные показатели при бронхиальной астме [Текст] / Е.А. Запруднова, С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Т.В. Ли, Ю.А. Петровская, Л.Ю. Никитина, Ф.И. Петровский // Сборник трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2012. – С. 79-80.
 15. Никитина, Л.Ю. Оксидативный стресс и бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой в спорте высоких достижений: существует ли взаимосвязь? [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева, Ф.И. Петровский // **Пульмонология.** - 2012. - № 5. - С. 99-104. (0,738)
 16. Effect of stress on free radical indices in bronchial asthma [Текст] / E. Zaprudnova, S. Soodaeva, I. Klimanov, T. Li, L. Nikitina, Yu. Petrovskaya, F. Petrovsky // *Eur Respiratory J.* – 2012. – Vol. 40, suppl. 56. – P. 691.
 17. Бронхообструкция, вызванная физической нагрузкой, и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у спортсменов, занимающихся зимними видами спорта [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.Ш. Гасымова, А.А. Ульянов, Т.В. Шашкова, Ф.И. Петровский, Ю.А. Петровская // **Пульмонология.** - 2012. - № 1. - С. 61-65. (0,738)
 18. Exercise-induced bronchoconstriction in different periods of training in winter sports athletes, relationship with respiratory Nitric Oxide production [Текст] / L. Nikitina, S. Soodaeva, I. Klimanov, T. Li, Yu. Petrovskaya, F. Petrovsky // *Eur Respiratory J.* – 2013. – Vol. 42, suppl. 57. - P. 822.
 19. The possibility of using the level of Fe²⁺ in the exhaled breath condensate as a diagnostic indicator in pulmonary pathology [Текст] / E. Zaprudnova, S. Soodaeva, I. Klimanov, T. Li, L. Nikitina, F. Petrovsky // *Eur Respiratory J.* – 2013. – Vol. 42, suppl. 57. – P. 912.
 20. Nikitina L.Yu. Dynamics of nitric oxide metabolites in the exhaled breath condensate in children with atopic asthma receiving various treatment options [Текст] / S. Soodaeva, I. Klimanov, T. Eliseeva, N. Kubysheva, L. Nikitina, S. Bolevich // *Eur Respiratory J.* – 2013. – Vol. 42, suppl. 57. – P. 232.

21. Взаимосвязь гормонального статуса с показателями эргоспирометрии у спортсменов, занимающихся зимними видами спорта [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева, Т.В. Шашкова, Ю.А. Петровская, А.А. Ульянов, С.Ш. Гасымова, Е.Г. Гирьятович, Е.А. Угорелова, А.Ю. Тимченко, Ф.И. Петровский, А.Г. Чучалин // **Вестник РГМУ.** – 2013. - № 1. - С. 58–61. (0,081)
22. Скрининг бронхообструкции, вызванной физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева, Ф.И. Петровский, Ю.А. Петровская, В.Н. Котлярова, Т.В. Шашкова, А.Г. Чучалин // **Пульмонология.** - 2013. - № 2. - С. 61-65. (0,738)
23. Никитина, Л.Ю. Особенности метаболизма оксида азота у детей с atopической бронхиальной астмой на фоне различных вариантов терапии [Текст] / Т.И. Елисеева, С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Н.И. Кубышева, Л.Ю. Никитина, Ю.А. Петровская // Сборник трудов XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. – С. 454.
24. Никитина, Л.Ю. Исследование уровня Fe²⁺ в конденсате выдыхаемого воздуха для диагностики легочной патологии [Текст] / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Т.В. Ли, Л.Ю. Никитина, Ф.И. Петровский // Сборник трудов XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. – С. 455.
25. Никитина, Л.Ю. Исследование метаболитов оксида азота у спортсменов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Т.В. Ли, С.Ш. Гасымова, Ф.И. Петровский // Сборник трудов XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. – С. 456.
26. Взаимосвязь между функцией внешнего дыхания и фракцией оксида азота в выдыхаемом воздухе при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, у спортсменов [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева, Ф.И. Петровский, В.Н. Котлярова, А.П. Койносов, Т.В. Шашкова, Ю.А. Петровская, С.Ш. Гасымова, А.Г. Чучалин // **Современные технологии в медицине.** - 2013. - № 5 (3). - С. 45-50. (0,093)
27. Никитина, Л.Ю. Уровень мочевой экскреции лейкотриена E₄ у лыжников и биатлонистов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева, Ф.И. Петровский, С.Ш. Гасымова, В.Н. Котлярова, Ю.А. Петровская, Т.В. Шашкова // Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2014. – С. 171.
28. Никитина, Л.Ю. Изменение показателей ОФВ₁ и уровня суммарной концентрации нитратов/нитритов у курящих [Текст] / Е.А. Запруднова, С.К. Соодаева, О.Н. Бродская, И.А. Климанов, Т.В. Ли, Л.Ю. Никитина // Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2014. – С. 449.
29. Никитина, Л.Ю. Особенности метаболизма оксида азота при хронических коморбидных состояниях [Текст] / С.К. Соодаева, Т.В. Ли, И.А. Климанов, Л.Ю. Никитина, О.П. Миронова, А.И. Федин, А.Г. Чучалин // Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2014. – С. 450.
30. Метаболизм оксида азота и лейкотриена E₄ при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного

- цикла [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева, Ф.И. Петровский, С.Ш. Гасимова, Ю.А. Петровская, В.Н. Котлярова, Т.В. Шашкова // **Пульмонология**. - 2014. - № 4. - С. 69-74. (0,738)
31. Эффективность антилейкотриеновой терапии при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой у лыжников и биатлонистов [Текст] / Л.Ю. Никитина, С.К. Соодаева, В.Н. Котлярова, Ю.А. Петровская, Т.В. Шашкова, С.Ш. Гасимова, Ф.И. Петровский // **Современные технологии в медицине**. – 2014. -№ 6 (4). – С. 134-139. (0,093)
32. Параметры эргоспирометрии при бронхоспазме физической нагрузки, взаимосвязь показателей кардиореспираторного тестирования с фракцией NO в выдыхаемом воздухе у лыжников и биатлонистов [Электронный ресурс] / Л.Ю. Никитина, Ф.И. Петровский, С.К. Соодаева // **Фундаментальные исследования**. – 2014. - № 10 (8). – С. 1540-1545. – Режим доступа:
http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10005621 (0,630)
33. Модификация респираторного метаболизма оксида азота у лыжников и биатлонистов с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой [Электронный ресурс] / Л.Ю. Никитина, Ф.И. Петровский, С.К. Соодаева // **Фундаментальные исследования**. – 2015. - № 1 (4). – С. 798-804. – Режим доступа:
http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10006692 (0,630)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БФН – бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой
КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха
ЛТЕ₄ – лейкотриен Е₄
МОС₂₅₋₇₅ – мгновенная объемная скорость воздушного потока на уровне 25-75% от ФЖЕЛ
ФЖЕЛ
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПСВ – пиковая скорость выдоха
РД – резерв дыхания
СКНН – суммарная концентрация нитратов и нитритов
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ЧД – частота дыхания
cysLT – цистеиниловые лейкотриены
NO выд – уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе
VE(АП) - минутная вентиляция на уровне анаэробного порога
VE_{max} – максимальная минутная вентиляция
VO₂ – потребление кислорода
VO₂(АП) – потребление кислорода на уровне анаэробного порога
VO₂/ЧСС – кислородный пульс
VO_{2max} – максимальное потребление кислорода
VCO₂(АП) – выделение CO₂ на уровне анаэробного порога
VCO_{2max} – максимальное выделение CO₂