

Федеральное медико-биологическое агентство

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства»

ФГБУ «ГНЦ ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ» ФМБА России

Ильина Н.И., Царев С.В., Лусс Л.В., Шартанова Н.В.

**ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОБСТРУКТИВНЫХ
НАРУШЕНИЙ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У
СПОРТСМЕНОВ, ПРОФЕССИОНАЛЬНО ЗАНИМАЮЩИХСЯ
ЗИМНИМИ ЦИКЛИЧЕСКИМИ ВИДАМИ СПОРТА**

Методические рекомендации

Под редакцией проф. В.В. Уйба

Москва 2018

ГРНТИ 76.35.41
УДК 61:796/799

Утверждены Ученым советом ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» и рекомендованы к изданию (протокол № 16 от 29 марта 2018 г.). Введены впервые.

Ильина Н.И., Царев С.В., Лусс Л.В., Шартанова Н.В. Диагностика, лечение и профилактика обструктивных нарушений и гиперреактивности дыхательных путей у спортсменов, профессионально занимающихся зимними циклическими видами спорта. Методические рекомендации. Под ред. проф. В.В. Уйба // М.: ФМБА России, 2018. – 22 с.

Методические рекомендации посвящены методам выявления гиперреактивности дыхательных путей, диагностике, лечению и профилактике бронхообструктивных нарушений у спортсменов, профессионально занимающихся зимними циклическими видами спорта. Изложены современные данные о проблеме гиперреактивности дыхательных путей у спортсменов. Показана взаимосвязь и взаимовлияние наличия сенсibilизации к неинфекционным аллергенам и бронхиальной гиперреактивности. На основании литературных данных и собственного клинического опыта разработан и представлен общий алгоритм диагностики бронхиальной гиперреактивности, подтверждения диагноза бронхиальной астмы и ее дифференциальной диагностики. Предложенный подход включает методы общеклинического, функционального, аллергологического обследования. Подробно представлены методики проведения бронхопровокационных тестов. Рассмотрены принципы терапии бронхообструктивных нарушений у спортсменов.

ГРНТИ 76.35.41
УДК 61:796/799

- © Федеральное медико-биологическое агентство, 2018
- © ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России, 2018
- © ФГБУ "ГНЦ ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ" ФМБА России, 2018

Настоящие методические рекомендации не могут быть полностью или частично воспроизведены, тиражированы и распространены без разрешения Федерального медико-биологического агентства

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| 1 МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ..... | 7 |
| 2 ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ..... | 8 |
| 2.1 Выявление клинических симптомов бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей..... | 8 |
| 2.2 Подтверждение гиперреактивности дыхательных путей и установление диагноза бронхиальной астмы у спортсменов зимних циклических видов спорта..... | 10 |
| 2.3 Аллергологическое обследование..... | 14 |
| 3 ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У СПОРТСМЕНОВ ЗИМНИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА..... | 16 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ..... | 20 |
| ПРИЛОЖЕНИ Г.1..... | 21 |

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АЗ – аллергические заболевания

АР – аллергический ринит

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

БА – бронхиальная астма

БДТ – бронходилатационный тест

БФН – бронхоспазм, провоцируемый физической нагрузкой

ВАДА – Всемирное антидопинговое агентство

ГРДП – гиперреактивность дыхательных путей

ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты

иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПД₂₀ – провокационная доза, вызывающая снижение ОФВ₁ на 20%

ПК₂₀ – провокационная концентрация, вызывающая снижение ОФВ₁ на 20%

ФВД – функция внешнего дыхания

УМО – углубленное медицинское обследование

FEV₁ (ОФВ₁) – объем форсированного выдоха за первую секунду

IgE – иммуноглобулин класса E

ВВЕДЕНИЕ

Под гиперреактивностью дыхательных путей подразумевают чрезмерно выраженный (более выраженный, чем у здоровых лиц), дозозависимый бронхоспазм в ответ на различные раздражители (как специфические, так и неспецифические). По определению международных экспертов (GINA – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы): «Бронхиальная реактивность отражает «чувствительность» дыхательных путей к так называемым триггерам, т.е. факторам, способным вызывать появление симптомов БА... Бронхиальная гиперреактивность связана с воспалением и восстановительными процессами в дыхательных путях и может уменьшаться под действием лечения» [1].

Состояние ГРДП является генетически обусловленным состоянием. Но на его уровень влияют различные дополнительные факторы: инфекция (особенно вирусная), аллергены и степень аллергического воспаления, психо-эмоциональные и другие факторы. ГРДП не всегда приводит к развитию БА. Возможно длительное существование ГРДП без клинических проявлений астмы. Сочетание бронхиальной гиперреактивности и АЗ (атопии) в подавляющем большинстве случаев приводит к формированию БА.

БА в настоящее время рассматривается как хроническое воспалительное заболевание. В то же время, в основе большинства вариантов БА лежит ГРДП. У спортсменов, выступающих на высоком уровне, распространенность заболеваний органов дыхания выше, чем у людей, не занимающихся профессиональным спортом. У лиц, интенсивно занимающихся спортом, ГРДП и ассоциированные с ней БА и БФН, встречаются чаще, чем у лиц, не занимающихся спортом. Среди спортсменов высших достижений чаще встречается и ГРДП, и БФН без каких-либо других проявлений БА. Кроме того, у спортсменов высокого класса широко распространена ГРДП, не сопровождающаяся явными клиническими симптомами. Необходимо также иметь в виду, что предъявляемые спортсменами жалобы на респираторные симптомы при физической нагрузке могут быть никак не связаны с ГРДП или БФН. Но, с другой стороны, БФН может диагностироваться и у спортсменов без респираторных симптомов. Часто БФН у спортсменов высших достижений не диагностируется из-за высоких (превышающих стандартную норму) базовых показателей функции внешнего дыхания в сочетании с отсутствием респираторных жалоб. Поэтому современные критерии диагностики БА у спортсменов предполагают выявление бронхиальной гиперреактивности как краеугольного камня в постановке диагноза.

Изучение влияния интенсивных физических нагрузок, присущих спорту высших достижений, на бронхиальную гиперреактивность показывает, что эта проблема наиболее

актуальна для циклических видов спорта. В этих видах спорта требуется развитие выносливости. К циклическим видам относится и лыжный спорт. С точки зрения развития ГРДП, лыжные гонки занимают одно из ведущих мест. Это обусловлено сочетанием двух односторонних факторов провокации гиперреактивности: длительной интенсивной физической нагрузки и форсированного поступления переохлажденного воздуха в дыхательные пути. Исследования показывают, что стаж занятий спортом может влиять на динамику ГРДП и бронхиальной обструкции. Распространенность диагноза БА возрастает со стажем занятий лыжными гонками. В то же время у спортсменов, прекративших тренировки, за аналогичный период распространенность ГРДП уменьшается.

Бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой, обычно легкой степени тяжести, и для ее диагностики необходимо высокочувствительные методы. Но даже легкая бронхиальная обструкция уменьшает вентиляцию и снижает показатели спортсменов [2].

Длительное вдыхание холодного воздуха может вызвать появление респираторных симптомов даже у здоровых лиц. Но наличие ГРДП приводит к более значимым реакциям. С одной стороны, ГРДП приводит к повышенной реакции на холодный воздух. Но и сама холодная гиперреактивность в условиях систематических контактов с триггером может приводить к прогрессированию респираторных симптомов и утяжелению течения обструктивных нарушений. У здоровых людей подобного развития событий не происходит. Наиболее часто ГРДП встречается у спортсменов, тренирующих выносливость (длительные циклические нагрузки). Но основная группа риска – это спортсмены, участвующие в лыжных гонках. В этом виде спорта до 50% атлетов имеют ГРДП. У части из них диагностируется БА, как правило, атопического генеза. Но есть группа пациентов, у которых клинические проявления БА или аллергии отсутствуют, а симптомы болезни возникают только при нагрузке в тренировочном процессе или на соревнованиях. Главная причина такой ситуации в том, что в лыжных гонках совмещаются 2 основных повреждающих фактора: длительные интенсивные нагрузки и ингаляция низкотемпературного воздуха. Именно с этим связано выделение особого эндотипа БА – «астмы лыжника» [3].

Гиподиагностика бронхиальной обструкции и ГРДП приводит к снижению спортивных показателей, неправильной оценке и неадекватной терапии возникающих симптомов. Ранняя же диагностика таких состояний, экспертиза их связи с особенностями спортивной деятельности, лечение и профилактика таких нарушений позволяет сохранять здоровье спортсменов и максимально реализовать их потенциал.

1 МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

1.1 Оборудование для аллерготестирования.

Оснащение кабинета врача аллерголога-иммунолога проводится в соответствии с утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 4 февраля 2010 г. №60н, «Порядок оказания медицинской помощи больным с аллергическими заболеваниями и болезнями, ассоциированными с иммунодефицитами (Таблица Г.1).

Таблица Г.1 – Стандарт оснащения кабинета врача-аллерголога-иммунолога амбулаторно-поликлинического учреждения, отделения аллергологии и иммунологии, центра аллергологии и иммунологии

| № | Наименование оборудования | Требуемое количество, шт. |
|-----|---|---------------------------|
| 1. | Стол для приготовления разведений аллергенов и проведения специфической вакцинации аллергии | 1 |
| 2. | Стол для проведения кожных диагностических тестов | 1 |
| 3. | Аппарат для искусственной вентиляции легких (портативный) | 1 |
| 4. | Спирограф | 1 |
| 5. | Небулайзер | 5 |
| 6. | Микроскоп бинокулярный | 1 |
| 7. | Пикфлоуметр | 5 |
| 8. | Оборудование для производства тестов с аллергенами | по требованию |
| 9. | Инфузомат | 5 |
| 10. | Аллергены для диагностики и лечения, разводящая жидкость для аллергенов, тест-контрольная жидкость, раствор гистамина | по требованию |
| 11. | Набор для оказания неотложной помощи больным при анафилактическом шоке (противошоковый набор) | 1 набор |

1.2 Устройства для исследования функции внешнего дыхания:

- спирометр (спирограф) разрешенный к практическому применению в Российской Федерации.

1.3 Устройства для проведения бронхопровокационных тестов (разрешенные к практическому применению в Российской Федерации):

- дозатор автоматический для ингаляционных лекарственных тестов,
- небулайзер (компрессорный ингалятор),
- компьютерная система для обработки данных,

- устройство для проведения нагрузочных тестов (в т.ч. беговая дорожка),
- устройство для охлаждения воздуха,
- электрокардиограф,
- спейсер.

1.4 Фармакологические средства, разрешенные к применению в Российской Федерации:

- лекарственные препараты, используемые в лечении больных бронхиальной астмой,
- гистамина дифосфат,
- ацетил- β -метилхолин.

2 ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

2.1 Выявление клинических симптомов бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей

Предварительное выявление клинических респираторных симптомов возможно спортивным врачом команды при рутинном контакте и осмотре спортсмена, при активном обращении спортсмена, а также на врачебном осмотре при проведении ежегодных углубленных медицинских обследований.

Субъективные ощущения (жалобы) можно выявить с помощью анкеты-опросника с последующим сбором подробного анамнеза в случае положительных результатов анкетирования.

Анкета должна включать в себя сбор информации о респираторных и аллергических симптомах у спортсмена, а также данные семейного анамнеза. Поиск аллергии важен в связи с тем, что риск развития ГРДП и БА имеют прямую связь с наличием атопии, особенно аллергического ринита. Бронхоспазм вследствие физической нагрузки без каких-либо других проявлений астмы при тщательном обследовании выявляется у 40% больных аллергическим ринитом [4].

АНКЕТА.

А. Вопросы для раннего выявления аллергических заболеваний.

Была ли у Вас ранее аллергия на что-либо?

Да Нет

Есть ли у Ваших родственников аллергические заболевания?

Да Нет

Часто ли Вас беспокоит заложенность носа, чихание, зуд, водянистые выделения из носа?

Да Нет

Сопровождается ли Ваш насморк слезотечением, зудом век, покраснением глаз?

Да Нет

Связываете ли Вы возникновение насморка или глазных симптомов с определенной причиной, например, с контактом с животными или растениями?

Да Нет

Были ли у Вас когда-нибудь проблемы с дыханием (удушье, затрудненное дыхание, свистящее дыхание)?

Да Нет

Принимали ли Вы ранее антигистаминные препараты и был ли от них положительный эффект?

Да Нет

Б. Вопросы для раннего выявления респираторных симптомов.

Появляются ли приступы кашля, удушье, затрудненное дыхание, свистящее дыхание после физической нагрузки?

Да Нет

Появляются ли приступы кашля, удушье, затрудненное дыхание, свистящее дыхание после вдыхания морозного воздуха?

Да Нет

Бывают ли у Вас бронхиты?

Да Нет

Бывает ли у Вас длительный кашель или насморк (более 10 дней) после ОРВИ?

Да Нет

При положительном ответе хотя бы на один вопрос необходим дальнейший врачебный осмотр.

Врачебный осмотр включает в себя подробный анамнез и клинический осмотр с тщательно проведенной аускультацией легких. При сборе анамнеза у спортсмена зимнего циклического вида спорта необходимо иметь в виду наличие особого фенотипа БА – «астмы лыжника». Для клинической картины «астмы лыжников» характерны симптомы, в основном провоцируемые физической нагрузкой, а также склонность к инфекциям верхних дыхательных путей. Симптомы гиперреактивности дыхательных путей иногда проявляются только при профессиональной спортивной деятельности. Предположительный механизм формирования «астмы лыжников» – индуцирование холодным сухим воздухом хронического стресса в дыхательных путях, а также возможная субклиническая вирусная инфекция. Внутри фенотипа пациенты могут иметь различную степень тяжести заболевания, которая будет обусловлена активностью внутренних патофизиологических процессов, совпадением внешних факторов, провоцирующих обострение, или отягощающими эффектами сопутствующей патологии. Необходимо отметить, что более 90% спортсменов, занимающихся лыжными гонками, предъявляют жалобы на чувство жжения в грудной клетке (в проекции трахеи), либо боль, раздражение и т.п. сразу после финиша в

соревновании, либо после сверхинтенсивной тренировки. Однако, эти жалобы возникают только в морозную погоду, при температуре окружающего воздуха минус 10°C и менее. Указанные жалобы сохраняются непродолжительное время и проходят самостоятельно. Эти симптомы могут быть стандартной реакцией дыхательных путей на длительное интенсивное вдыхание через рот переохлажденного воздуха. Тем не менее, эти жалобы не должны оставаться без внимания и врач обязан разобраться в генезе симптомов.

2.2 Подтверждение гиперреактивности дыхательных путей и установление диагноза бронхиальной астмы у спортсменов зимних циклических видов спорта.

Выявление бронхиальной гиперреактивности обычно проводится с помощью оценки реакции бронхов на провоцирующие агенты, вызывающие снижение спирометрических показателей. В качестве провокатора может выступать физическая нагрузка, вдыхание холодного воздуха, фармакологические агенты. Наиболее стандартизованными тестами являются тесты с фармакологическими провокаторами, наиболее чувствительным – тест с фармакологическим провокатором метахолином (ацетил-β-метилхолином). При использовании фармакологических средств результаты тестирования приводятся в виде провокационной концентрации агента, вызывающего снижение ОФВ₁. Достигнутая концентрация характеризует наличие и степень выраженности ГРДП. У спортсменов соответствующее для конкретного теста снижение ОФВ₁ считается диагностически значимым и сравнимым со стимулом, возникающим в результате физической нагрузки. В настоящее время стандартом диагностики неспецифической ГРДП является высокочувствительный метахолиновый тест. Для диагностики специфической ГРДП у пациентов с сенсibilизацией к различным группам аллергенов используют бронхопровокационный тест с индивидуальным причинно-значимым аллергеном.

При выявлении клинических признаков ГРДП и бронхообструкции первым шагом является *исследование функции внешнего дыхания* – проведение спирометрии. Спирометрия является более чувствительным методом измерения воздушного потока, чем пикфлоуметрия и, следовательно, является лучшим эталонным методом. Многие элитные спортсмены имеют уровень легочной функции выше нормальных прогнозируемых значений и, следовательно, нормальная функция легких может все же являться признаком обструкции дыхательных путей.

Исследование ФВД должно проводиться квалифицированным специалистом, сертифицированным по функциональной диагностике и на сертифицированном оборудовании. Исследуются следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), форсированный объем выдоха после 0,5, 1,0 и 3,0 секунд форсированного

выдоха (FEV_{0,5/1,0/3,0}), форсированный экспираторный поток (FEF) с определением форсированной скорости выдоха при 25-50-75%% от форсированной жизненной емкости легких, пиковый экспираторный поток (PEF), максимальный экспираторный поток (MEF) с определением скорости потока при выдохе 25-50-75%% от форсированной жизненной емкости легких, жизненная емкость легких (SVC).

При выявлении обструктивных нарушений для постановки диагноза «Бронхиальная астма» необходимо подтвердить обратимость бронхиальной обструкции. Для этого проводится *бронходилатационный тест* – повторное исследование ФВД после применения бронходилататора.

Методика проведения бронходилатационного теста.

Бронходилатационный тест информативен в том случае, если у пациента не было предшествующего приема бронхорасширяющих средств:

- короткодействующих β₂-агонистов и антихолинергических препаратов за 6 часов до исследования,

- длительнодействующих β₂-агонистов и метилксантинов – за 12 часов до исследования,

- пролонгированных холинолитиков – за 24 часа до исследования.

Стандартом в бронходилатационном тесте считается ингаляционное (через спейсер) использование короткодействующего β₂-агониста сальбутамола в дозе 400 мкг. Повторную спирометрию проводят через 15 минут после ингаляции сальбутамола.

Увеличение ОФВ₁ на 200 мл или более, либо на 12% или более после использования ингаляционных β₂-агонистов считается положительным диагностическим тестом на обратимость бронхоспазма. Для постановки диагноза бронхиальной астмы, по критериям ВАДА достаточно наличие клинических признаков астмы и положительного бронходилатационного теста.

Тем не менее, отсутствие ответа на бронхорасширяющую терапию не исключает диагноз астмы. В этом случае проводятся тесты на ГРДП – *бронхопровокационные тесты*.

В настоящее время доступен ряд различных бронхопровокационных тестов. Бронхопровокационный тест может быть выполнен с использованием физиологической (физическая нагрузка или тест на нормальное содержание углекислоты в крови при произвольной гипервентиляции легких) или фармакологической (метахолин, маннит, гипертонический раствор, гистамин) нагрузки путем гипервентиляции. Специфическое для конкретного теста снижение ОФВ₁ после введения провокационного агента считается диагностическим и сравнимым со стимулом, возникающим в результате физических упражнений. Согласно Консенсусному документу по астме МОК (IOC Asthma Consensus

Document), бронхопровокация может проводиться путем вдыхания холодного сухого воздуха, ингаляции аэрозолей или физических упражнений. Для подтверждения ГРДП требуется положительный ответ на любую из приведенных выше провокационных проб.

Методика постановки бронхопровокационных тестов.

Тест может спровоцировать значительные респираторные симптомы и должен проводиться только в контролируемой обстановке с соответствующей медицинской помощью. Для достоверности и информативности теста пациенты должны прекратить всю бронхолитическую или противовоспалительную терапию:

- короткодействующих β 2-агонистов и кромогликатов в течение 8 часов до исследования,

- длительнодействующих β 2-агонистов, метилксантинов, недокромила, антихолинэргических, антилейкотриеновых препаратов и ингаляционных глюкокортикоидов – в течение 24-48 часов перед проведением теста.

Противопоказанием для бронхопровокационного теста являются снижение ОФВ1 менее 70% от должной величины (75% при тесте с физической нагрузкой), значимые сердечно-сосудистые заболевания, беременность или кормление грудью (относительное противопоказание), перенесенное менее 4-х недель назад ОРВИ.

Тест с физической нагрузкой является высокоспецифичным для спортсменов циклическими видами спорта.

Методика проведения теста с физической нагрузкой.

Используют тесты с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре (1,5 Вт/кг массы тела) или тредмиле (угол наклона дорожки 5-10°; для скорости бега – 8,0 км/ч). Условия: перед тестированием не должно быть физической нагрузки в течение 4 часов, приема кофеина, относительная влажность вдыхаемого воздуха должна быть менее 50% при температуре 20-25° С.

Вентиляция во время нагрузки должна быть более 50% рассчитанной максимальной вентиляции легких. ЧСС на 2-й минуте должна быть 80% от максимальной (расчет: 220 минус возраст), на 6-й минуте – 90% от максимальной.

После нагрузки на 1, 3, 5, 7, 10 и 15 минутах регистрируется значение ОФВ1.

Положительным тест считается при снижении ОФВ1 не менее, чем на 10% от исходного уровня.

Холодовой тест.

В обычной практике тест малодоступен. Для тестирования используется сухой сжатый воздух, который охлаждается при прохождении над холодной спиралью с охлажденным до -35°С метанолом. В результате этого вдыхаемый воздух охлаждается до -

15-20°C. Пациенты вдыхают холодный воздух через клапан. Для этой цели можно, например, использовать клапан Hans Rudolph, который разделяется на вдыхаемый и выдыхаемый порты, где измеряется температура вдыхаемого и выдыхаемого воздуха.

Холодовая проба проводится путем гипервентиляции в течение 3 минут охлажденной гиперкапнической воздушной смесью (готовится воздушная смесь, содержащая 5% CO₂). Задаваемый уровень вентиляции соответствует 60% от должной максимальной вентиляции легких, индивидуально рассчитанной путем произведения должной величины ОФВ₁ на 35. Такая продолжительность и уровень вентиляции обеспечивают получение максимальной бронхоконстрикторной реакции при минимальном усилии со стороны обследуемого. Контрольные исследования вентиляционной функции лёгких выполняются перед началом холодовой провокации и после неё на 1 и 5 минутах восстановительного периода. Тест положительный при снижении ОФВ₁ на 10% и более.

Другим, более доступным вариантом тестирования является естественная ингаляция холодного воздуха в зимних условиях. Однако, такое тестирование гораздо труднее стандартизировать, но оно достаточно информативно при использовании в тестировании спортсменов зимних видов спорта.

Наиболее информативным и применяемым на практике является *метахолиновый тест*.

Методика проведения метахолинового теста.

Перед исследованием готовят раствор метахолина. Метахолин хлорид растворяют в физиологическом растворе. Так как рН раствора метахолина стабильна, буферный раствор не нужен. Растворы, приготовленные с буфером, являются химически нестабильными при хранении более 3 месяцев. Порошок метахолина высоко гигроскопичен, его следует хранить в сухом контейнере в холодильнике и брать осторожно, чтобы обеспечить точный сухой вес. При высоких концентрациях, метахолин становится вязким, поэтому производительность распылителя существенно снижается и необходима проверка. Если метахолин хлорид не доступен, вместо него может быть использован метахолин бромид. Показано, что обе метахолиновые соли имеют равный биологический потенциал (1 моль метахолин хлорида равен 195,4 г., 1 моль метахолин бромида – 239,9 г.).

Приготовление 100 мг/мл раствора метахолина: взять 5 г порошка метахолина и растворить его в 45 мл физиологического раствора. Профильтровать через 0,22 мм фильтр в стерильную пробирку. Растворы метахолина следует хранить в темном месте при 4°C. При такой температуре растворы стабильны по крайней мере 3 месяца. Однако бактериальное загрязнение значительно ускоряет деградацию. Следовательно, использование разовых растворов должно быть предпочтительным. Так как температура влияет на

производительность распылителя, растворы необходимо согреть до комнатной температуры (приблизительно 30 мин) перед использованием.

Проводится исходная спирометрия. Затем спирометрия после ингаляции физиологического раствора (являющегося растворителем для метахолина) и в дальнейшем – повторные ингаляции постепенно возрастающих доз метахолина. Тест прекращается при достижении падения ОФВ₁ на 20% и более или после ингаляции максимальной концентрации метахолина, с последующим наблюдением пациента в течение 24 часов. Тест расценивается как отрицательный (отсутствие ГРДП) в случае отсутствия снижения FEV₁ ≥ 20% при кумулятивной дозе метахолина, достигшей 0,471 мг. Положительным тест считался при снижении FEV₁ на 20% и более при кумулятивной дозе метахолина менее 0,471 мг. Степень ГРДП оценивается на основании провокационной дозы (ПД₂₀) – кумулятивной дозы метахолина, вызывающей снижение величины ОФВ₁ на 20% от исходного значения. Результаты теста в соответствии с международными рекомендациями [5] интерпретируются следующим образом: критерием высокой ГРДП является ПД₂₀ ≤ 0,046 мг, средней – ПД₂₀ = 0,047- 0,228 мг, низкой – ПД₂₀ = 0,229-0,4706 мг.

2.3 Аллергологическое обследование.

Существует прямая, генетически обусловленная связь между наличием атопии и ГРДП. Выявлено, что большинство больных аллергическим ринитом имеют ГРДП, даже если у них нет клинических проявлений астмы.

В этой связи актуальным является скрининговое аллергологическое обследование спортсменов.

Для диагностики АЗ используются следующие основные методы обследования:

- сбор и оценка истории жизни и болезни;
- сбор и оценка аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза;
- специфические аллергологические методы, включающие: кожные тесты, провокационные тесты, лабораторные исследования в тестах *in vitro*. Обследование проводится сертифицированным специалистом аллергологом-иммунологом по стандартным методикам. Оборудование аллергологического кабинета представлено в разделе Материально-техническое обеспечение.

Определение специфической ГРДП.

Контролируемые стандартизированные аллергенные ингаляционные тесты используют для подтверждения аллергических астматических реакций у пациентов с атопией. Однако, они могут иметь значение для диагностики специфической ГРДП и бронхиальной астмы у спортсменов.

Протокол аллергенного ингаляционного теста предполагает четкую стандартизацию и

обеспечение безопасности тестируемого. Тест проводится специально обученным персоналом с соблюдением всех мер предосторожности, в специально приспособленном помещении, с наличием фармакологических средств (в т.ч. противошоковый набор) для оказания экстренной помощи.

Растворы и дозовый диапазон.

Растворы для аллергенной ингаляции приготавливают из коммерческих стандартизованных водных аллергенных экстрактов или рекомбинантных аллергенов.

Они должны быть тщательно стандартизованы согласно действующим рекомендациям. Необходимо иметь приготовленные растворы с концентрацией 10000 биологических единиц (BU) или 10 гистаминных эквивалентов кожного теста (НЕР) на мл (1000 BU/мл = 1 НЕР). В координатах вес/объем (w/v) это должно составить от 1:10 – 1:20 w/v (пыльца и перхоть животных) до 1:50 – 1:100 w/v (домашний пылевой клещ). Этот раствор разводится как 1:8 стерильным буферным карболовым изотоническим солевым раствором, содержащим 0,5 фенола. После чего последовательным разведением делают остальные растворы (1:16, 1:32, ... > 1:1024). Наиболее слабый аллергенный раствор, используемый для ингаляции, определяют по конечной точке предварительного индивидуального кожного титрования. Наиболее концентрированным раствором, используемым для ингаляций, обычно является разведение 1:8, это соответствует 1250 BU/мл или 1,25 НЕР (от разведения 1:80 w/v для экстракта пыльцы до разведения 1:800 w/v для экстракта домашнего пылевого клеща). Важна стабильность, особенно слабых аллергенных концентраций, она достигается за счет непосредственного приготовления разведений аллергена перед каждым ингаляционным провоцированием.

Производство аэрозоля.

Аэрозоль генерируется струйным распылителем (нагнетаемое давление до 344 кПа, или 50 атмосфер) с калибровочным потоком воздуха 4-9 л/мин, чтобы потеря массы составляла 0,13 г/мин (приблизительный эквивалент 0,13 мл/мин). Следует использовать закрытую систему, чтобы предотвратить неумышленное воздействие аллергена и сенсibilизацию персонала лаборатории. Распылитель соединяется с коробкой Hans – Rudolph и клапанной системой, и с пациентом через загубник. Два респираторных фильтра дыхательного цикла расположены последовательно по ходу выдоха, чтобы поглотить побочное распыление и выдыхаемый воздух.

Протокол.

Тестирование проводится в условиях контроля астмы (ОФВ1 в 10% интервале от базового значения) в течение суток до исследования. Предварительно проводят титрование – кожное прик-тестирование разведений аллергена, используемых для ингаляции, для

определения конечной точки кожного теста, т.е. наименьшей концентрации, вызывающей кожную реакцию диаметром 2 мм (или на 2 мм больше по сравнению с контролем). В контрольный день растворитель ингалируется три раза в течение 2 минут через 10-минутный интервал. Изначально ОФВ1 измеряется трижды и затем два раза через 10 минут после каждой ингаляции. После последней ингаляции измерение проводится через каждые 10 минут в течение первого часа, через 90 минут, через 2 часа, и затем ежечасно в течение 7 часов после провоцирования.

Степень тяжести ранней астматической реакции (ПК20 для аллергена) может быть предсказана по конечной точке кожного теста и гистаминовой или метахолиновой ПК20. Это имеет большое значение для безопасности и рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Ig(ПК20, аллерген)} - 0,68 * \text{Ig(ПК20, гистамин * SS)},$$

Где SS – конечная точка кожного теста.

В день провокационного аллерген-специфического тестирования ингаляцию аллергена начинают с начальной концентрации, которая на 2-4 концентрации ниже предсказанной ПК20, аллерген. Удвоенные концентрации аллергена ингалируют в течение 2 минут через 10-минутный интервал пока ОФВ1, измеренный через 10 мин, не снизится на 15% и более, либо пока не будет достигнута максимальная концентрация. Если снижение ОФВ1 менее 10%, ингалируется следующая концентрация. Если снижение ОФВ1 10-15%, лучше ингалировать следующую концентрацию в течение 1.5 мин, чем 2 мин. Если снижение ОФВ1 все еще меньше 15%, следует продолжить ингалировать текущую концентрацию до 2 мин. Это делается для того, чтобы минимизировать максимальное снижение ОФВ1 после аллергенной ингаляции. Так как аллергическая реакция может развиваться в течение 20 мин и более, появление даже незначительных симптомов в ходе аллергенной провокации является показанием для немедленного прерывания ингаляции. ОФВ1 мониторируется, по крайней мере, в течение 7 часов.

Общий диагностический алгоритм ГРДП и бронхиальной астмы представлен в Приложении Г.1.

3 ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОБСТРУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У СПОРТСМЕНОВ ЗИМНИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА

Клинические проявления ГРДП и связанной с ней бронхиальной обструкции, развивающейся во время или после физической нагрузки, могут иметь различный характер: от легкого эпизода кашля до тяжелого приступа удушья, требующего экстренных

интенсивных лечебных мероприятий. Тяжелые проявления в спорте высших достижений встречаются крайне редко. Тем не менее, они возможны, особенно у спортсменов с сенсibilизацией к различным аллергенам, при сочетании интенсивной физической нагрузки и контакта с ингаляционными аллергенами. Вероятность тяжелой анафилаксии значительно возрастает в случае гиподиагностики сенсibilизации, когда спортсмен и наблюдающий его врач предшествующие некритичные респираторные симптомы не связывают с аллергией. Такая ситуация более вероятна в летних видах спорта, когда соревнования или тренировка проводятся в условиях ингаляции причинно-значимых пылевых аллергенов.

В зимних видах спорта главным фактором, приводящим к респираторным проявлениям ГРДП, является длительное вдыхание морозного воздуха во время физической нагрузки. В то же время, наличие бытовой и / или эпидермальной сенсibilизации у спортсменов зимних видов также может сказаться на вероятности появления и тяжести бронхоспазма, индуцируемого физической нагрузкой. Этому может способствовать массиванный преднагрузочный (перед стартом в соревновании или перед тренировкой) контакт с соответствующими ингаляционными аллергенами. Необходимо также учитывать возможную пищевую аллергию.

Исходя из вышесказанного, общей рекомендацией для спортсменов с сенсibilизацией к неинфекционным аллергенам является соблюдение строгих *элиминационных мероприятий* – т.е. максимально возможное исключение контакта с причинно-значимыми аллергенами.

Еще одним доказанным фактором, облигатно повышающим реактивность дыхательных путей, является респираторная вирусная инфекция. У лиц с уже существующей гиперреактивностью, вирусная инфекция, как правило, приводит к появлению клинических симптомов («вирус-индуцированная астма»). У большинства элитных спортсменов бронхиальная обструкция проявляется лишь в связи с физической нагрузкой. В подобных случаях нужно учитывать, что даже ОРВИ легкого течения усугубит ГРДП. Соответственно, общей рекомендацией для спортсменов зимних видов спорта с ГРДП является *избегание интенсивных нагрузок на фоне ОРВИ*.

У больных БА короткий бег (до 2 мин) обычно дает физиологический бронхорасширяющий эффект. Но при беге в течение 8-12 мин у части больных может сохраняться бронходилатация, у других же развивается бронхоспазм. Физическая нагрузка у части больных БА вызывает двухфазную бронхоконстрикторную реакцию – раннюю, через 5-10 мин, и позднюю – через 3-6 ч после физической нагрузки. В последующие 2-4 часа у 50% больных может наблюдаться рефрактерный период, когда физические упражнения не вызывают обструкцию дыхательных путей, либо степень выраженности симптомов

значительно уменьшается. Такая сложная реакция бронхов на нагрузку приводит к тому, что предварительная разминка может повлиять на дальнейшую реактивность дыхательных путей. Прежде всего, у части спортсменов может оказаться эффективной *предварительная повторная разминка*. Показано, что повторный тип разминки (как интенсивной, так и низкоинтенсивной) эффективен для предотвращения постнагрузочного бронхоспазма. И наоборот, непрерывная (интенсивная или низкоинтенсивная) разминка не приводят к развитию рефрактерности.

Наиболее эффективным методом лечения ГРДП и обструкции дыхательных путей, вызванной физической нагрузкой, является *медикаментозная терапия*. В лечении могут использоваться следующие группы препаратов.

Бронходилатирующие препараты:

- короткодействующие β_2 -агонисты. Эти препараты используют перед началом физической нагрузки для предупреждения появления симптомов или для купирования уже развившегося бронхоспазма. Обычно их назначают за 15 минут до начала физической нагрузки, эффект длится от 2-х до 4-х часов. Однако, если такая потребность возникает ежедневно, то постепенно развивается тахифилаксия. Кроме того, в 15–20% случаев короткодействующие β_2 -агонисты могут быть неэффективными. В последнее время в некоторые рекомендации включаются и длительно действующие β_2 -агонисты, однако при их использовании нужно иметь в виду риск развития серьезных побочных эффектов и тахифилаксии при регулярном приеме. Через 30 дней ежедневного применения ДДБА продолжительность протективного эффекта уменьшается с 12 до 6 ч. Монотерапия ДДБА повышает также частоту побочных эффектов и может повышать летальность. Если потребность в короткодействующих или длительнодействующих β_2 -агонистах у спортсмена является регулярной, то в лечение обязательно добавление базисных препаратов. При этом нужно иметь в виду, что добавление иГКС не отменяет развитие привыкания к β_2 -агонистам;

- *кромогликаты (кромоны), недокромил натрия*. Менее эффективны, чем β_2 -агонисты. Значимой разницы в эффекте на развивающуюся при нагрузке обструкцию у недокромила и кромогликатов нет. Эффект комбинации стабилизаторов тучных клеток (кромогликатов, недокромила) и короткодействующих β_2 -агонистов не превышает эффект монотерапии β_2 -агонистами.

Препараты для регулярного, базисного приема:

- *ингаляционные глюкокортикостероиды*. Препараты имеют наибольший противовоспалительный эффект. Применение иГКС только перед нагрузкой неэффективно: среднее снижение FEV1 после физической нагрузки у принимавших иГКС перед нагрузкой, не отличается от показателей больных, получавших плацебо. Соответственно, необходим

ежедневный прием препарата. В лечении профессиональных спортсменов нужно учитывать, что у спортсменов с индуцированным нагрузкой бронхоспазмом, но не имеющих проявлений астмы вне нагрузки, иГКС не оказывают протективного действия (в отличие от пациентов с БА и / или атопией);

- *антилейкотриеновые препараты*. При ежедневном приеме привыкания к этим препаратам не возникает. Наиболее часто используемый антилейкотриеновый препарат – монтелукаст. Отдельные пациенты предпочитают не пользоваться ингаляторами и не использовать ежедневно иГКС; в такой ситуации целесообразно начать терапию с ежедневного приема антилейкотриенового препарата или (в период отсутствия ежедневных физических нагрузок) принимать монтелукаст за 2 ч до планируемой нагрузки. Влияние на бронхоспазм обычно меньше, чем у принимаемых перед нагрузкой короткодействующих β_2 -агонистов, но эффект продолжается в течение 24-х часов, что является преимуществом для спортсменов с физической активностью в течение дня. Назначаемый 1 раз в сутки монтелукаст эффективен независимо от того, имеет ли спортсмен БА или только бронхоспазм при физической нагрузке без других проявлений астмы.

Антигистаминные препараты могут быть дополнительным компонентом лечения у спортсменов с атопической формой астмы, поллинозом, аллергическим ринитом. Для атлетов без аллергии применение антигистаминных средств бесполезно.

Спортсменам с выявленной аллергией необходимо проведение аллерген-специфической иммунотерапии. Доказано, что АСИТ эффективно снижает не только специфическую, но и неспецифическую гиперреактивность дыхательных путей.

В связи с предположением о возможном улучшении спортивных результатов при гипердиагностике БА и использовании β_2 -агонистов, в 1993 г. Медицинская комиссия МОК ввела ограничения на использование препаратов для лечения БА в спорте. Из β_2 -агонистов были разрешены только сальбутамол и тербуталин, и только при подтвержденном диагнозе. В дальнейшем правила несколько раз менялись. Перед Олимпийскими играми в Солт-Лейк-Сити в 2002 году было введено правило предварительного подтверждения диагноза с документально предоставленными диагностическими тестами. С 2012 года разрешены все иГКС, монтелукаст, ипратропия бромид. Запрещены все β_2 -агонисты, за исключением ингаляционного применения сальбутамола, сальметерола и формотерола в определенных дозах. Учитывая ежегодное, с 1 января, обновление списка запрещенных средств, при выборе лечебной стратегии необходимо ежегодное мониторингирование этого списка на сайте WADA (<https://www.wada-ama.org>).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). <http://ginasthma.org/>.
- [2] Pohjantähti H. И соавт., 2005 г., Pohjantähti H, Laitinen J, Parkkari J. Exercise-induced bronchospasm among healthy elite cross country skiers and non-athletic students // Scand J Med Sci Sports. 2005;15(5):324-328.
- [3] Lötval J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. // J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127: 355-360.
- [4] Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastrorade J.G. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 1016–1027.
- [5] Klein G., Koehler D., Bauer C.P., et al. Standardization of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial inhalation challenges by a reservoir method. Practical guidelines result of a working session on “Unspecific inhalation challenges” // Pneumologie. 1991; 45: 647-653.

Диагностический алгоритм ГРДП и бронхиальной астмы

