

## Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, г. Благовещенск

A.G.Prikhodko

## Irway response to inhaled distilled water in patients with bronchial obstruction

### Summary

To study the airway response to hypoosmolar stimulus we examined 18 healthy subjects and 103 patients with bronchial asthma or chronic bronchitis. As a result, 41 % of the patients had pathologic airway response to inhaled distilled water. Mechanisms of challenged bronchoconstriction were shown to differ in patients with asthma and chronic bronchitis.

### Резюме

С целью изучения бронхомоторной реакции на гипоосмолярный стимул обследованы 18 здоровых лиц и 103 больных, страдающих бронхиальной астмой (БА) и хроническим бронхитом (ХБ). Установлено, что 41 % больных имеет измененную реакцию дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды. Показано, что пути формирования бронхоспазма в ответ на провокацию существенно отличаются у больных БА и ХБ.

Респираторный тракт здорового человека хорошо адаптирован к различным экзогенным воздействиям, что связано с совершенством регулирующих бронхиальный тонус механизмов. У части больных хроническим бронхитом (ХБ) и у больных бронхиальной астмой (БА) отмечается высокая лабильность дыхательных путей в ответ на различные экзогенные стимулы, что приводит к быстрой спастической реакции. Одной из причин последней могут служить нарушения осмолярности внутрибронхиальной среды. Известно, что при формировании бронхолегочной патологии происходят изменения физико-химических свойств бронхиального секрета [1, 2]. Экзогенное воздействие на дыхательные пути гипоосмолярным раствором приводит у чувствительных лиц к ответной бронхоконстрикторной реакции [3–5]. В доступных работах [5–7] описаны особенности реакции на гипотонический стимул только у больных БА, вне поля зрения исследователей остается ХБ. В единичных работах [8] было показано, что реактивность дыхательных путей у больных ХБ тесно связана с сезонными изменениями относительной влажности воздуха и скорости ветра.

Диагностика измененной реактивности дыхательных путей под действием различных физико-химических факторов (холодового, осмотического и др.) имеет ряд преимуществ перед фармакологическим тестированием, так как моделирует натурные условия, позволяет оценить адаптивную реакцию организма в целом, проста в применении и необременительна для больного. Ранее нами были разработаны количественные критерии оценки результатов брон-

хопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды, позволяющие диагностировать осмотическую гиперреактивность дыхательных путей и степень ее выраженности [9].

Целью настоящего исследования являлось сравнение реакции дыхательных путей на гипоосмолярный стимул у больных БА и ХБ.

### Материалы и методы

В исследование были включены 103 больных БА и ХБ, все в фазе нестойкой ремиссии без выраженных обструктивных нарушений ( $ОФВ_1 < 80 \%_{\text{долж.}}$ ). Проводимые исследования были одобрены Комитетом по биомедицинской этике ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН.

В 1-ю группу был включен 41 больной БА (20 женщин и 21 мужчин), средний возраст в группе составил  $31,9 \pm 1,9$  лет, рост  $169,6 \pm 1,3$  см, вес  $71,0 \pm 2,1$  кг. Вторая группа была представлена 39 больными (26 женщин, 13 мужчин) хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ), без нарушений вентиляционной функции легких, средний возраст  $37,2 \pm 2,0$  лет, рост  $168,1 \pm 1,4$  см, вес  $76,4 \pm 2,5$  кг. В 3-ю группу были включены 23 больных (14 женщин, 9 мужчин) ХБ с преходящими нарушениями вентиляционной функции легких на уровне мелких бронхов, соответствующие критериям 0 стадии ХОБЛ, средний возраст  $41,6 \pm 2,1$  лет, рост  $167,2 \pm 1,9$  см, вес  $76,7 \pm 3,1$  кг.

Контрольную группу составили 18 здоровых людей: 7 мужчин и 11 женщин, средний возраст в группе составил  $25,9 \pm 1,2$  лет, рост  $172 \pm 2,1$  см, вес

68,5 ± 2,4 кг. Критерием отбора служило отсутствие острых респираторных вирусных инфекций в течение 1-го месяца перед исследованием, а также исключение у обследованных и их ближайших родственников в анамнезе патологии верхних дыхательных путей, аллергических реакций, рецидивирующих бронхолегочных заболеваний, врожденных и приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений центральной и вегетативной нервной системы.

Всем пациентам была выполнена ингаляционная проба с дистиллированной водой. Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор "Tomex L2" (Польша), работающий на полной мощности, средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля — 3 мкм, рабочая емкость сосуда для раствора — 30 мл.

Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 мин каждая. Ингаляции проводились при произвольном спокойном дыхании в положении сидя. Пациента просили надеть на нос зажим и дышать через загубник, присоединенный при помощи 2-ходового клапана к сосуду с ингалируемым раствором. Для первой ингаляции использовали стерильный изотонический (0,9 %) раствор натрия хлорида, при второй — вводился аэрозоль дистиллированной воды. Объем и температура ингалируемых растворов были одинаковыми у всех пациентов. Значения pH растворов регистрировался у каждого пациента: для дистиллированной воды — 5,8, для изотонического раствора натрия хлорида — 6,8.

Измерение параметров функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на аппарате "Ultrascreen" (Erich Jaeger, Германия). Контрольные исследования выполнялись перед началом провокации, после ингаляции изотонического раствора натрия хлорида и на 1-й и 5-й минутах восстановительного периода после ингаляции дистиллированной воды. При необходи-

мости по окончании провокационной пробы проводилась ингаляция аэрозоля бронходилататора.

Анализировали показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), максимальных объемных скоростей выдоха на уровне 50 % (МОС<sub>50</sub>) и 75 % (МОС<sub>75</sub>) выдыхаемой ФЖЕЛ, рассчитывали разницу между их абсолютными значениями до и после провокации в процентах от исходной величины (Δ, %). Основным критерием оценки служило падение ОФВ<sub>1</sub> более чем на 10 % от исходной величины сразу после провокации и более чем на 13 % через 5 мин после нее [9].

Групповой статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента для коррелированных выборок.

## Результаты исследования и их обсуждение

Оценка вентиляционной функции легких показала, что во всех трех группах больных имелось достоверное снижение скоростных показателей форсированного выдоха по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1).

В отличие от контрольной группы, не все больные смогли адекватно перенести бронхопровокацию. У 6 пациентов с БА и 1 с ХОБЛ исследование было прекращено досрочно, сразу после ингаляции изотонического раствора, поскольку значения уменьшения ОФВ<sub>1</sub> превышали установленные нами границы нормы. У 3 больных БА исследование было прервано в течение первых 20, 60 и 90 с провокации дистиллированной водой, соответственно; у 5 — после 2 мин ингаляции. У пациентов развивался приступообразный кашель, сопровождавшийся затруднением дыхания, дистанционными хрипами.

Таблица 1  
Показатели вентиляционной функции легких

Показатель	Здоровые	БА, n = 41	ХНБ, n = 39	ХОБЛ, n = 23
ФЖЕЛ, л	4,75 ± 0,27	4,40 ± 0,17	4,09 ± 0,17	3,92 ± 0,22*
ОФВ <sub>1</sub> , л	4,25 ± 0,22	3,41 ± 0,17**	3,48 ± 0,12**	2,86 ± 0,14*** p <sub>1</sub> < 0,01; p <sub>2</sub> < 0,01
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	87,7 ± 1,24	75,9 ± 1,22***	82,8 ± 0,93** p <sub>1</sub> < 0,001	75,9 ± 1,26*** p <sub>1</sub> < 0,05; p <sub>2</sub> < 0,001
ПОС, л / с	8,98 ± 0,52	7,89 ± 0,35	8,27 ± 0,39	6,82 ± 0,34*** p <sub>1</sub> < 0,05
МОС <sub>50</sub> , л / с	5,74 ± 0,36	3,47 ± 0,18***	4,52 ± 0,20** p <sub>1</sub> < 0,01	2,68 ± 0,16*** p <sub>2</sub> < 0,001
МОС <sub>75</sub> , л / с	2,90 ± 0,26	1,47 ± 0,10***	1,90 ± 0,12*** p <sub>1</sub> < 0,001	0,90 ± 0,07*** p <sub>2</sub> < 0,001
МОС <sub>25-75</sub> , л / с	5,19 ± 0,33	3,06 ± 0,17***	3,92 ± 0,17*** p <sub>1</sub> < 0,01	2,24 ± 0,13*** p <sub>2</sub> < 0,001

Примечание: здесь и далее \* — достоверность различий показателей в сравнении с группой здоровых; \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001; p<sub>1</sub> — достоверность различий в сравнении с больными БА; p<sub>2</sub> — достоверность различий между больными ХНБ и ХОБЛ.

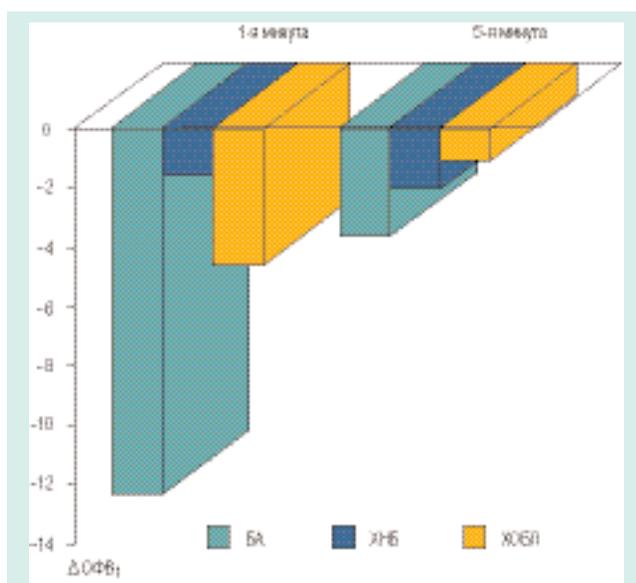


Рис. 1. Степень падения ОФВ<sub>1</sub> (в % от исходных значений) через 1 и 5 мин после прекращения ингаляции дистиллированной воды

Ингаляция дистиллированной воды вызывала непродуктивный кашель, в меньшей степени першение в горле, у 1 пациента появилась боль за грудной. Симптомы раздражения дыхательных путей во время провокации были отмечены у 24,3 % больных (8 — БА, 10 — ХНБ, 7 — ХОБЛ), однако не у всех обследованных развивалась дальнейшая бронхоспастическая реакция. Необходимо отметить, что 10 из 24 больных БА с выявленной положительной реакцией на ингаляцию хорошо перенесли проведенную пробу, а затруднение дыхания возникло после 3-минутной экспозиции. У больных ХБ кашель во время ингаляции дистиллированной воды не сопровождался бронхоспастической реакцией. Больные ХНБ с выявленным бронхоспазмом вначале испытывали першение в горле с последующим затруднением дыхания. Больные ХОБЛ чаще предъявляли жалобы на затруднение дыхания.

При оценке параметров бронхиальной проходимости после гипоосмолярной провокации было обнаружено, что степень выраженности ответной реакции существенно отличалась в разных группах (рис. 1).

В целом в группе больных БА изменения бронхиальной проходимости носили однонаправленный характер (табл. 2). Снижение показателей происходило сразу после ингаляции дистиллированной воды, и они достоверно отличались от таковых у здоровых лиц.

Незначительные изменения параметров ПОФВ на 5-й мин восстановительного периода связаны с тем, что 12 больным с выраженным бронхоспазмом мы вынуждены были ввести бронхолитик сразу после прекращения пробы. Максимальное уменьшение ОФВ<sub>1</sub> у больных БА в среднем составило  $-12,9 \pm 2,1$  %. Аналогичные изменения претерпевали остальные показатели кривой ПОФВ, характеризующие бронхиальную проходимость. Была подтверждена прямая корреляционная связь между исходным

Таблица 2  
Изменения параметров ПОФВ у больных БА после ингаляции изотонического раствора и дистиллированной воды (% от исходных значений)

Показатель	Вид ингаляции		
	Изотонический раствор	Дистиллированная вода	
		1 мин	5 мин
ΔФЖЕЛ	$-2,24 \pm 0,79$	$-7,75 \pm 1,88^{**}$	$-2,02 \pm 0,92$
ΔОФВ <sub>1</sub>	$-2,64 \pm 0,91$	$-12,35 \pm 2,34^{**}$	$-3,64 \pm 1,15$
ΔОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ	$-0,46 \pm 0,63$	$-5,39 \pm 1,17^*$	$-1,70 \pm 0,72$
ΔПОС	$-2,87 \pm 1,10$	$-11,07 \pm 2,46^*$	$-4,08 \pm 1,31$
ΔМОС <sub>50</sub>	$-1,97 \pm 2,46$	$-19,80 \pm 4,14^{**}$	$-6,89 \pm 2,70$
ΔМОС <sub>75</sub>	$-0,21 \pm 3,36$	$-15,87 \pm 3,32^*$	$-7,90 \pm 2,46$
ΔМОС <sub>25-75</sub>	$-1,85 \pm 2,07$	$-19,57 \pm 3,72^{**}$	$-6,89 \pm 2,24$

значением ОФВ<sub>1</sub> и степенью его реакции на бронхопровокацию ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют, что при БА гипоосмолярный стимул реализуется в динамический бронхоспазм тем интенсивнее, чем менее выражено нарушение бронхиальной проходимости непосредственно перед провокацией. Изменения показателей ПОФВ у больных ХНБ после провокации были незначительными и существенно не отличались от результатов, полученных в контрольной группе.

У больных ХБН, как и у больных БА, параметры бронхиальной проходимости ухудшались (табл. 3). Максимальное снижение ОФВ<sub>1</sub> в среднем составляло  $-3,4 \pm 0,8$  % и достоверно отличалось от изменений у больных БА. В среднем в группе больных ХОБЛ изменения ОФВ<sub>1</sub> после провокации дистиллированной водой существенно не отличались от показателей больных ХНБ и контрольной группы. Однако в сравнении с больными БА и ХНБ был отмечен разброс индивидуальных значений как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения скоростных параметров.

Таблица 3  
Изменения параметров ПОФВ у больных ХНБ после ингаляции изотонического раствора и дистиллированной воды (% от исходных значений)

Показатель	Вид ингаляции		
	Изотонический раствор	Дистиллированная вода	
		1 мин	5 мин
ΔФЖЕЛ	$-1,14 \pm 0,42$	$-0,33 \pm 0,69$ $p_1 < 0,001$	$-0,85 \pm 0,53$
ΔОФВ <sub>1</sub>	$-1,89 \pm 0,57$	$-1,61 \pm 0,79$ $p_1 < 0,001$ ; $p_1 < 0,01$	$-2,01 \pm 0,72$
ΔОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ	$-0,76 \pm 0,53$	$-1,30 \pm 0,57$ $p_1 < 0,01$	$-1,02 \pm 0,59$
ΔПОС	$-3,07 \pm 1,17$	$-1,06 \pm 1,67$ $p_1 < 0,01$	$-3,08 \pm 1,39$
ΔМОС <sub>50</sub>	$-1,48 \pm 2,06$	$-2,67 \pm 2,17$ $p_1 < 0,001$	$-1,95 \pm 1,96$
ΔМОС <sub>75</sub>	$-0,58 \pm 3,28$	$-6,22 \pm 3,30$ $p_1 < 0,05$	$-2,80 \pm 2,84$
ΔМОС <sub>25-75</sub>	$-1,31 \pm 1,83$	$-4,17 \pm 2,05$ $p_1 < 0,001$	$-2,83 \pm 2,01$

**Таблица 4**  
**Изменения параметров ПОФВ у больных ХОБЛ**  
**после ингаляции изотонического раствора**  
**и дистиллированной воды (% от исходных значений)**

Показатель	Вид ингаляции		
	Изотонический раствор	Дистиллированная вода	
		1 мин	5 мин
$\Delta$ ФЖЕЛ	$-0,13 \pm 0,89$	$-5,01 \pm 0,66^*$	$1,40 \pm 0,95$ $p_2 < 0,01$
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>	$0,13 \pm 0,93$ $p_1 < 0,05$	$-4,60 \pm 1,99$ $p_1 < 0,05$	$-1,06 \pm 0,92$
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ	$0,14 \pm 1,29$	$-0,70 \pm 1,47$ $p_1 < 0,05$	$-0,05 \pm 0,90$
$\Delta$ ПОС	$0,52 \pm 1,45^*$	$-6,03 \pm 2,40$	$-3,24 \pm 1,79$
$\Delta$ МОС <sub>50</sub>	$3,75 \pm 6,24$	$-8,58 \pm 3,79$	$3,21 \pm 3,20$ $p_1 < 0,05$
$\Delta$ МОС <sub>75</sub>	$5,75 \pm 6,02^*$	$-1,53 \pm 7,94$	$0,61 \pm 4,68$
$\Delta$ МОС <sub>25-75</sub>	$2,92 \pm 5,84$	$-4,96 \pm 4,56$ $p_1 < 0,05$	$1,02 \pm 3,05$

В группе больных ХОБЛ (табл. 4) после ингаляции изотонического раствора в целом отмечался прирост показателей бронхиальной проходимости, в большей степени на уровне дистальных бронхов. Воздействие дистиллированной воды уменьшало реакцию, отмечалось снижение параметров в 1-ю мин восстановительного периода. Различия среднegrupповых значений в сравнении с больными БА достигали статистической достоверности лишь на 1-й мин восстановительного периода. Максимальное снижение ОФВ<sub>1</sub> в среднем по группе составило  $-7,0 \pm 2,05$  %.

Мы не выявили корреляции между исходными значениями вентиляционной функции легких и изменениями после ингаляции дистиллированной воды у больных ХОБЛ. По-видимому, по мере прогрессирования заболевания уменьшается связь бронхиальной проходимости и реактивности дыхательных путей в ответ на гипоосмолярный стимул. Измененная реакция на гипоосмолярный раствор наблюдалась у 41 % обследованных больных. Ухудшение бронхиальной проходимости было выявлено у 24 (58,5 %) больных БА, 2 (5 %) — ХНБ и 8 (34,7 %) — ХОБЛ. Частота выявления гиперреактивности дыхательных путей под действием гипоосмолярного раствора существенно отличалась у больных БА и ХНБ ( $\chi^2 = 23,1$ ;  $p < 0,001$ ).

Особый интерес вызвало увеличение ОФВ<sub>1</sub> после провокации у 5 больных ХНБ и у 4 — ХОБЛ, что свидетельствовало о парадоксальном улучшении проходимости крупных дыхательных путей в ответ на изменение осмолярности слизи. В целом бронходилатация в ответ на осмотическое воздействие была зарегистрирована у 9 (14,5 %) больных (рис. 2).

В литературе объяснения механизмов возникновения бронхоспазма в ответ на осмотический стимул весьма противоречивы. Так, *Fabbri et al.* [6] показали, что ингаляция дистиллированной воды у больных с БА приводит к изменению осмолярности и электролитного баланса, а в основе бронхоспастической

реакции на гипоосмолярный раствор лежат нарушения в клеточно-рецепторном комплексе, прежде всего тучных клетках и базофилах. В результате действия на эти клетки происходит высвобождение гистамина и других биологически активных веществ, которые непосредственно влияют на сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей [10].

С другой стороны, *Effros et al.* [2, 4] отметили, что гипоосмолярное состояние сопровождается увеличением секреции калия. Увеличение содержания ионов калия в межклеточной среде повышает реактивность бронхов, стимулируя выделение нервными окончаниями блуждающего нерва ацетилхолина. Кроме того, *Maniscalco et al.* [11] обнаружили, что ингаляция дистиллированной воды снижает содержание оксида азота в дыхательных путях больных БА.

Однако подобные объяснения применимы к трактовке изменений, обнаруженных у больных БА. У пациентов с ХБ после ингаляции дистиллированной воды изменения показателей вентиляционной функции легких значительно различались, при этом разброс значений у части больных превышал пределы воспроизводимости. В подобных случаях измененную реактивность дыхательных путей можно объяснить нарушениями воспалительного характера, преобладающими у больных ХБ, что подтверждается отсутствием корреляции между исходными значениями ОФВ<sub>1</sub> и степенью последующей ответной реакции на раздражающий стимул. В эксперименте на животных *Mochizuki et al.* [12] показали, что воспаление усиливает реакцию дыхательных путей, вызванную ингаляцией дистиллированной воды. Однако *Chetta et al.* [7], исследуя биопсийный материал больных БА, не обнаружили связи между бронхиальной реактивностью на гипоосмолярный раствор и воспалением дыхательных путей.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что механизм формирования бронхоспазма в ответ на гипоосмолярный стимул у больных БА и ХБ существенно различается, что требует дальнейшего изучения.

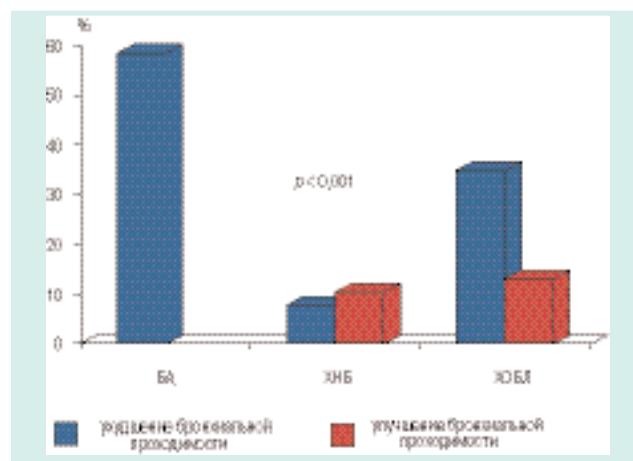


Рис. 2. Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды (% от числа больных в группах)

## Литература

1. Воскобойник Т.В. Изменение электролитного состава и осмолярности бронхиального секрета у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: 1989.
2. Effros R.M., Hoagland K.W., Bosbous M. et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 663–669.
3. Горбенко П.П., Адамова И.В., Сеницына Т.М. Гиперреактивность бронхов на ингаляции гипо- и гиперосмолярных аэрозолей и ее коррекция методом галотерапии. *Тер. арх.* 1996; 8: 24–28.
4. Effros R.M. Osmotic extraction of hypotonic fluid from the lungs. *J. Clin. Invest.* 1974; 54: 935–947.
5. Lemire T.S., Hopp R.J., Bewtra A.K. et al. Comparison of ultrasonically nebulized distilled water and cold-air hyperventilation challenge in asthmatic patients. *Chest* 1989; 95: 958–961.
6. Fabbri L.M., Mapp K.E., Hendrick D.J. Comparison of ultrasonically nebulized distilled water and hyperventilation with cold air in asthma. *Ann. Allergy* 1984; 53 (2): 172–177.
7. Chetta A., Foresi A., Del Donno M. et al. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 910–917.
8. Перельман Ю.М., Прилишко Н.С. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите. *Бюл. Физиол. и патол. дыхания* 1998; 1: 28–34.
9. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул. *Бюл. Физиол. и патол. дыхания* 2005; 21: 47–52.
10. Smith C.M., Anderson S.D. Inhalation provocation tests using nonisotonic aerosols. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84 (1–2): 781–790.
11. Maniscalco M., Vatrella A., Pelaia G. et al. Inhaled ultrasonically nebulized distilled water decreases exhaled nitric oxide in asthma. *Lung.* 2002; 180: 319–326.
12. Mochizuki H., Ohki Y., Arakawa H. et al. Effect of ultrasonically nebulized distilled water on airway epithelial cell swelling in guinea pigs. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86: 1505–1512.

Поступила 16.12.05

© Приходько А.Г., 2006

УДК [616.284+616.233-002.2] – 07:616.2-092