

В.А.Добрых, И.В.Хелимская, Н.Д.Богатков, И.В.Уварова, О.Б.Каспрук

**ПРОДУКТИВНОСТЬ КАШЛЯ И ВЯЗКОЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ ПРИ МОНОТЕРАПИИ САЛЬБУТАМОЛОМ,
ИПРАТРОПИУМОМ БРОМИДОМ, ФЛУНИЗОЛИДОМ**

Дальневосточный государственный медицинский университет, г.Хабаровск

COUGH PRODUCTIVITY AND VISCOELASTIC PROPERTIES OF TRACHEOBRONCHIAL SECRETION IN
ASTHMATIC PATIENTS DURING MONOTHERAPY WITH SALBUTAMOL, IPRATROPIUM AND FLUNIZOLIDE

V.A.Dobrich, I.V.Khelimskaya, N.D.Bogatkov, I.V.Uvarova, O.B.Kaspruk

S u m m a r y

The investigation of arbitrary cough productivity and viscoelastic properties of tracheobronchial secretion was performed in 90 asthmatics and 30 healthy volunteers. A 12-day monitoring of these parameters responding to monotherapy with inhaled Salbutamol, Ipratropium bromide and Flunisolide was performed in 37 asthmatic patients. Tracheobronchial content was obtained with the help of the original "pharyngeal trap". Spontaneous cough productivity was calculated from the ratio of obtained secretion volume to number of cough jerks and peak expiratory flow (PEF). Viscoelastic properties of secretion were defined according to the secretion thread relaxation time.

The cough productivity and tracheobronchial secretion viscoelastic properties in the bronchial asthma patients were higher than in healthy people and reached maximum values in moderate asthma. The Salbutamol treatment decreased cough productivity up to the 12-th day without considerable change of secretion viscoelastic properties. The usage of Ipratropium bromide did not affect these indices. Flunisolide inhalations were accompanied by significant depression of cough productivity from the 4-th day of treatment. The bronchial secretion viscolastic properties rose to the 4—8-th day of treatment and then returned gradually to the initial level.

Р е з ю м е

Проведено исследование продуктивности произвольного кашля и вязкоэластических свойств трахеобронхиального содержимого (ТБС) у 90 больных бронхиальной астмой и 30 здоровых добровольцев. У 37 больных проведен 12-дневный мониторинг изучаемых показателей при монотерапии ингаляционными формами сальбутамола, ипратропиума, флунизолида. Получение ТБС осуществляли с помощью оригинальной "фарингеальной ловушки". Продуктивность произвольного кашля (ППК) рассчитывали как отношение полученного секрета к числу кашлевых движений и пиковой скорости выдоха. Вязкоэластические свойства секрета (ВСС) определяли по времени релаксации нити секрета. ППК и ВСС у больных бронхиальной астмой были выше, чем у здоровых людей, достигая максимальных величин при среднетяжелом течении заболевания. Лечение сальбутамолом к 12-му дню снижало ППК, не влияя достоверно на ВСС. Применение ипратропиума не привело к изменению изучаемых показателей. Ингаляции флунизолида сопровождались выраженным падением ППК, начиная с 4-го дня лечения. ВСС бронхов повышались к 4—7 дню лечения и затем постепенно снижались до исходного уровня.

Понятие продуктивности кашля, хотя и используется в пульмонологии, не имеет строгого определения и не включает в себя общепринятые представления о методах ее регистрации. Нередко это понятие ассоциируется с "эффективностью кашля", "кашлевым клиренсом" [3,14].

Нам представляется, что продуктивностью кашля следует считать соотношение количества трахеобронхиального содержимого, выделенного при кашле, и объемно-скоростных характеристик кашлевого воздушного потока.

Исследование продуктивности кашля и связанных с ней физических свойств трахеобронхиального секрета у больных астмой имеет существенный интерес в связи с частой симптоматикой у них упорного непродуктивного кашля и известными фактами увеличения объема секрета и его сгущения, вплоть до формирования плотных сгустков, закрывающих просвет бронхов [3,11,15].

Однако изучение продуктивности кашля и свойств секрета бронхов у больных астмой, как и у пациентов с другой патологией легких, сдерживается отсутствием

приемлемых для практического использования методов получения "чистого" секрета бронхов.

Материалы и методы

Объект исследования

Исследование проводили у 90 больных астмой обоего пола, не страдавших другими заболеваниями легких, в возрасте 38 ± 2 года, со средней продолжительностью заболевания $6,3 \pm 1,6$ года в период умеренного обострения. С помощью клинических, лабораторных и эндоскопических исследований был исключен эндобронхит, связанный с инфекцией. В соответствии с существующими критериями [6] по тяжести пациенты были распределены на три группы.

1-я группа — астма легкой формы персистирующего и интермиттирующего течения — 27 больных обоего пола, из них 7 курящих. Больные к моменту обследования получали эпизодически ингаляционные β_2 -агонисты или, в отдельных случаях, теофиллин.

Во 2-ю группу были включены 40 больных астмой среднетяжелого течения, среди них было 6 курящих. Эти больные регулярно получали β_2 -агонисты, небольшие дозы ингаляционных или таблетированных кортикостероидов, пролонгированные метилксантины.

В 3-ю группу были включены 23 больных, у которых астма протекала в тяжелой форме. 4 пациента курили. Все больные постоянно получали кортикостероиды в таблетированной или ингаляционной форме в сочетании с метилксантинами и β_2 -агонистами адренорецепторов.

С целью оценки влияния лекарственных средств на продуктивность кашля и вязкоэластические свойства секрета бронхов у части пациентов с астмой легкого и среднетяжелого течения проводился мониторинг этих показателей в течение 12 дней при монотерапии сальбутамолом (сальбувент) в дозе 0,4 мг/сутки ($n=14$), ипратропиумом (атровент) в дозе 0,8 мг/сутки ($n=11$) или флунизолидом (ингакорт) в ингаляционной форме в дозе 1—2 мг/сутки ($n=16$).

В контрольную группу были включены 30 добровольцев обоего пола в возрасте 20 ± 2 года. Обследуемые не курили, были практически здоровыми и не страда-

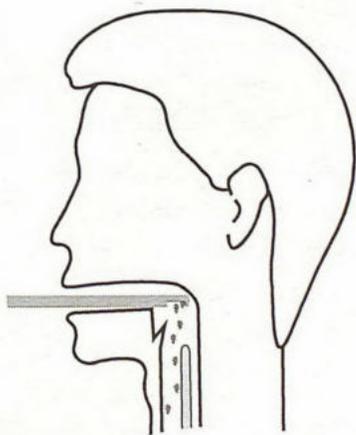


Рис.1. Получение трахеобронхиального секрета с помощью "фарингеальной ловушки".

ли какими-либо заболеваниями бронхолегочной системы и аллергией. Все пациенты были информированы о целях исследования и дали на него согласие.

Получение трахеобронхиального секрета

Для этой цели мы применили оригинальную методику с использованием "фарингеальной ловушки". "Фарингеальная ловушка" представляет собой изготовленное из пластической массы устройство размером $22 \times 2,5 \times 0,6$ см, в рабочей части которого в специальном углублении находится съемный металлический экран, защищаемый от контакта со слюной и слизью носоглотки специальной задвижкой. "Фарингеальную ловушку" вводили в рот так, чтобы конец ее рабочей части касался задней стенки глотки, и тогда экран располагался точно над просветом гортани (рис.1).

Пациента просили несколько раз кашлянуть. В результате кашлевых толчков частицы содержимого дыхательных путей с потоком воздуха выносились в глотку, попадали на рабочую часть "фарингеальной ловушки" и фиксировались на съемном экране. Для получения достаточного количества секрета обследуемые выполняли 2—7 кашлевых движений. После этого устройство извлекали изо рта, снимали экран с частицами секрета, которые и подвергали дополнительной идентификации и последующему изучению. Данная методика лишь в единичных случаях не позволила получить нужного для исследования количества секрета у больных.

Подсчет количества секрета и определение продуктивности кашля

Общую площадь попавших на экран частиц трахеобронхиального секрета определяли с помощью наложения прозрачной пленки, расчерченной на квадраты известного размера. Объем субстрата рассчитывали, умножая площадь на среднюю толщину секрета на экране. Продуктивность кашля оценивали как отношение полученного объема трахеобронхиального секрета к числу кашлевых толчков, умноженному на пиковую скорость форсированного выдоха, определенную с помощью пикфлоуметрии. Коэффициент продуктивности определялся по формуле:

$$\text{объем секрета в мм}^3$$

$$\frac{\text{количество кашлевых толчков} \times \text{ПСФВ в л/мин}}$$

В связи с тем, что обследуемые осуществляли, как правило, несколько кашлевых толчков разной силы, мы ввели в формулу ПСФВ, как показатель более стабильный и, в целом, достаточно точно соответствующий скорости кашлевых толчков у каждого обследуемого, как показали наши специальные исследования.

Изучение вязкоэластических свойств секрета

В Институте проблем механики РАН был разработан метод оценки вязкоэластических свойств ненью-

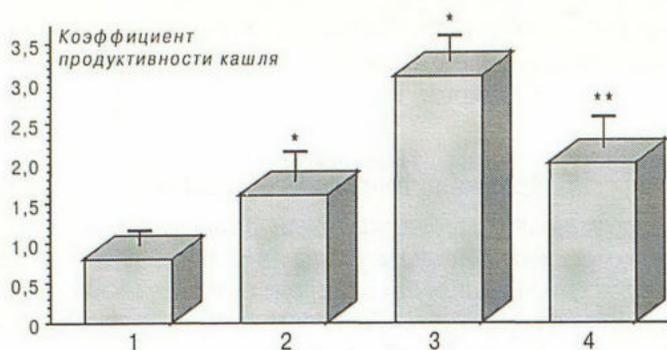


Рис. 2. Продуктивность кашля у здоровых людей — 1, больных астмой легкого течения — 2, среднетяжелого — 3, тяжелого — 4.

* — достоверность различий с контрольной группой, ** — достоверность различий со среднетяжелой астмой ($p < 0,05$).

тоновых жидкостей по динамике истончения диаметра нити жидкости с момента ее образования при растяжении между двумя электродами [1,5,13]. Расчет интегрального показателя вязкоэластичности — времени релаксации нити проводился путем многократных автоматизированных замеров ее электрического сопротивления в процессе истончения, построения кривой по экспериментальным точкам и определения на ее основе времени релаксации.

В нашем исследовании одним электродом служил съемный экран, другой электрод небольшого диаметра приводили в соприкосновение с поверхностью частиц секрета, находящихся на экране, и затем поднимали вверх с постоянной скоростью 1 мм/сек, что приводило к образованию нити. В каждом образце секрета проводили 2—4 замера времени релаксации, а для дальнейших расчетов брали среднюю величину.

Статистический анализ

Показатели времени релаксации и продуктивность кашля рассчитывали для каждого обследуемого. Сопоставление показателей между изучаемыми группами проводили методами Стьюдента и непараметрическим методом Манна—Уитни. Достоверными считали различия показателя при $p < 0,05$.

Результаты

Количество секрета, полученного в процессе исследования, составило у больных астмой $9,2 \pm 0,8$ мм³, а в контрольной группе $4,5 \pm 0,6$ мм³, что достоверно ниже ($p < 0,01$).

Продуктивность кашля у больных с легким течением астмы достоверно не отличалась от показателей контрольной группы, хотя имелась тенденция к ее повышению. У больных со среднетяжелым течением заболевания показатель продуктивности был значительно более высоким. При тяжелом течении астмы продуктивность кашля была ниже, хотя и превышала аналогичный показатель в группе здоровых и больных с легким течением заболевания (рис. 2).

Средние показатели времени релаксации во всех группах больных астмой были выше, чем в контрольной группе. Максимально высокие значения вяз-

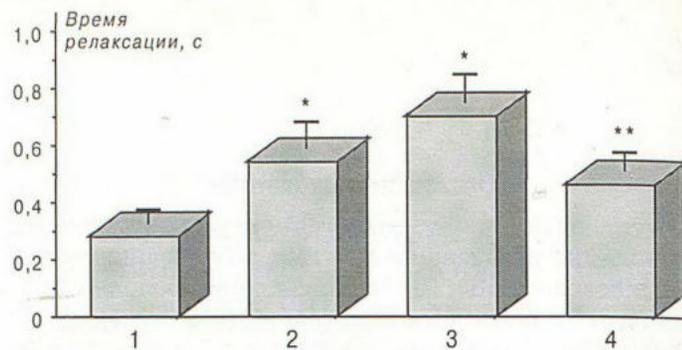


Рис. 3. Время релаксации трахеобронхиального секрета у здоровых лиц — 1, больных астмой легкого течения — 2, среднетяжелого — 3, тяжелого — 4.

* — достоверные различия с контрольной группой, ** — достоверные различия со среднетяжелой астмой.

коэластичности отмечены у больных со среднетяжелым течением заболевания. При тяжелом течении астмы время релаксации секрета было ниже, чем у больных со среднетяжелым течением заболевания (рис. 3).

Мониторинг продуктивности кашля и времени релаксации при монотерапии салбутамолом, ипратропиумом бромидом, флунизолидом показал, что салбутамолом к 12-му дню наблюдения вызывал достоверное снижение продуктивности кашля ($p < 0,05$), в то время как вязкоэластические свойства не изменились. Ипратропиум бромид за время наблюдения практически не повлиял на показатели продуктивности кашля и времени релаксации секрета. Более существенно отражался на изучаемых показателях прием ингалятора. Продуктивность кашля постоянно снижалась, начиная с 4-го дня лечения, достигая к 12-му дню показателей в контрольной группе. Время релаксации к 4—7-му дню повышалось, но к 12-му дню лечения практически возвращалось к исходным показателям (рис. 4).

Обсуждение

Применение методики получения трахеобронхиального секрета с помощью “фарингеальной ловушки” позволило нам не только оценить вязкоэластические свойства “базального” содержимого бронхов у больных астмой и у здоровых людей, но и более конкретно подойти к определению продуктивности произвольного кашля, расширив возможности ее количественной оценки за счет пациентов, не выделяющих мокроту.

Полученные нами данные о более высоких продуктивности кашля и вязкоэластических свойствах содержимого бронхов при астме по сравнению со здоровыми людьми вполне соответствуют современным представлениям об астме, как о воспалительном заболевании бронхов с гиперсекреторной и дискринической симптоматикой [7,9]. Обнаруженный факт максимально высоких значений вязкоэластических свойств секрета и продуктивности кашля у больных со среднетяжелым течением астмы и снижение этих показателей у пациентов с тяжелым течением заболевания представляет существенный интерес. Если более выраженный воспалительный процесс при утяжелении астмы сопро-



Рис.4. Динамика времени релаксации и продуктивности кашля при ингаляционной монотерапии у больных бронхиальной астмой.

* — достоверная разница с исходными данными ($p < 0,01$).

возрастает нарастанием объема секрета в просвете дыхательных путей за счет повышенной экссудации плазмы [15,19], это, очевидно, приводит к утолщению слоя секрета в зоне воздействия воздушного потока при кашле. В эксперименте показано, что возможность отрыва частиц секрета от стенки бронха при резких колебаниях скорости воздушного потока существенным образом зависит от толщины слоя жидкости [12,16]. В то же время известно, что при воздействии воздушного потока на полидисперсный раствор высокополимеров (к которому можно отнести секрет бронхов) отрывается именно высокомолекулярный компонент, для которого характерны более высокие вязкость и эластичность [2]. Эти исследования могут объяснить тот факт, что одновременно с повышением вязкоэластических свойств секрета при среднетяжелом течении астмы продуктивность кашля нарастала по сравнению с продуктивностью кашля у больных астмой легкого течения. Относительное снижение продуктивности кашля и вязкоэластических свойств трахеобронхиального секрета при тяжелом течении астмы на первый взгляд кажется несколько парадоксальным. Однако эти данные соответствуют известным клиническим наблюдениям, когда усиление бронхиальной обструкции сопровождается уменьшением выделения мокроты.

Вероятно, нарастание вязкоэластических и адгезивных свойств секрета, ослабление мукоцилиарного клиренса, снижение пиковой скорости воздушного потока при тяжелом течении астмы усугубляют нарушение транспорта секрета из мелких в бронхи крупного калибра и трахею. Одновременно с этим, видимо, происходит нарастание физической неоднородности секрета и задержка плотного компонента с высокими вязкоэластическими и адгезивными свойствами в бронхах мелкого и среднего калибра.

Оценивая влияние на продуктивность кашля и вязкоэластические свойства секрета лекарственных средств, можно считать, что сальбутамол проявил себя как препарат, снижающий продуктивность кашля, возможно, за счет известной способности β_2 -агонистов влиять на воспалительный и секреторный процесс в бронхах [10,17].

Отсутствие влияния на изучаемые показатели ипратропиума бромиды мы склонны связать с тем, что действие этого препарата является отсроченным и не успело проявиться за время нашего наблюдения [18].

Наиболее значительным было влияние флунизолида. Резкое падение продуктивности кашля в процессе наблюдения логично связать с уменьшением объема секрета в просвете бронхов вследствие торможения экссудации плазмы [8,15].

Увеличение вязкоэластичности секрета на 4—7-й дни наблюдения с последующим снижением к 12-му дню, вероятно, связано с быстрым антиэкссудативным эффектом флунизолида, что привело к временному сгущению секрета в просвете дыхательных путей. В целом, 12-дневный прием флунизолида повлиял в большей мере на продуктивность кашля, чем на физические характеристики секрета.

У части больных мы отметили, что нарастание вязкоэластических свойств секрета при лечении флунизолидом сопровождалось ухудшением отхождения мокроты, чувством заложенности в груди, несмотря на рост показателей пикфлоуметрии. К 12-му дню эти симптомы, как правило, исчезали. Предварительное добавление к лечению в нескольких случаях бромгексина позволило избежать нарастания вязкоэластических свойств секрета и одновременно предупреждало указанные клинические симптомы. Исходя из этого, мы приходим к заключению, что неприятные ощущения при применении ингаляционных стероидов в начале лечения могут быть объяснены нарастанием вязкоэластических свойств секрета бронхов и нарушением его транспорта.

Таким образом, продуктивность кашля и вязкоэластические свойства трахеобронхиального секрета у больных бронхиальной астмой превышают нормальные показатели, достигая максимальных значений при среднетяжелом течении заболевания. 12-дневная монотерапия флунизолидом в большей мере влияет на свойства секрета бронхов, чем лечение сальбутамолем и ипратропиумом бромидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базилевский А.В., Фаустова М.Е., Рожков А.М. Реологический контроль муколитической терапии у больных неспецифическими заболеваниями легких // Пульмонология.— 1992.— № 4.— С.17—20.
2. Виноградов Г.В. Структура и реологические свойства полимеров // Механика полимеров.— 1975.— № 1.— С.160—172.
3. Провоторов А.М., Прицелов Ю.Л., Шайдарова В.А., Перфильева М.В., Уварова А.Е. Клинико-диагностическое значение качественных показателей кашля при неспецифических заболеваниях легких // Тер. арх.— 1993.— № 4.— С.60—64.
4. Annesi J., Kaufmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? A 22-year mortality survey of 1.061 working men // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.134.— P.688—693.
5. Bazilevsky A.V., Entov V.M., Rozhkov A.N. Liquid filament microrheometer and some of its applications // European Rheology Conference, 3-rd: Proceedings / Ed. D.R.Oliver.— London: Elsevier Applied Science, 1990.— P.41—43.
6. British Thoracic Society et al. Guidelines on the management of asthma // Thorax.— 1993.— Vol.48, № 2.— Suppl.— P.1—24.
7. Dunnill M.S. The pathology of asthma, with special reference of changes in the bronchial mucosa // J. Clin. Pathol.— 1960.— Vol.13.— P.27—33.

8. Govindaraj M. Sputum production during recovery from acute asthma — effect of adrenal corticosteroids // Indian J. Chest. Dis. Allied. Sci.— 1991.— Vol.33, № 2.— P.69—72.
9. Hogg J.C. The pathology of asthma // Asthma: Physiology, Immunopathology and Treatment / Eds S.T.Holgate et al.— London: Academic Press, 1990.— P.17—25.
10. Johnson M. The preclinical pharmacology of salmeterol: non-bronchodilator effects // Eur. Respir. Rev.— 1991.— Vol.1, № 4.— P.287—290.
11. Kaliner M., Shelhamer J.H., Borson B., Nabel J. Human respiratory mucus // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.134, № 3.— P.612—621.
12. King M., Brock G., Lundell Ch. Clearance of mucus by stimulated cough // J. Appl. Physiol.— 1985.— Vol.58, № 6.— P.1776—1782.
13. Liang R.F., Mackley M.R. Rheological characterization of the time and strain dependence for polyisobutylene solutions // J. Non-Newt Fluid. Mech.— 1994.— Vol.52.— P.387—405.
14. Physical properties of mucus and their clinical significance. Boehringer Ingelheim Workshop (conference report) Miami / Florida March, 1984 // Bull. Eur. Physiopathol. Respir.— 1986.— Vol.22, № 2.— P.207—212.
15. Rogers D.F., Evans T.V. Plasma exudation and oedema in asthma // Br. Med. Bull.— 1992.— Vol.48, № 1.— P.120—134.
16. Schultze-Werninghaus G., Consior E. New aspects of beta-adrenergic therapy (fenoterol) in allergic respiratory disease // Europäische Akademie für Allergien und Klinische Immunologie. Kongress, 11.— Wein, 1980.— S.291.
17. Sherer P.W. Mucus transport by cough // Chest.— 1981.— Vol.80, № 6.— Suppl.— P.830—833.
18. Tamaoki J., Chiyotani A., Tagaya E., Takemura H., Konna K. Cholinergic control of rabbit tracheal transepithelial potential difference *in vivo* // Eur. Respir. J.— 1996.— Vol.9.— P.1632—1636.
19. Tanizaki Y., Hituni M., Okazaki M. et al. Clinical features of bronchial asthma with mucus hypersecretion // Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zashi.— 1993.— Vol.31, № 5.— P.575—579.

Поступила 02.04.98.

© ТИТОВА Е.А., 1998

УДК 616.24-002-07:616.24-008.4-07

Е.А.Титова

ВЛИЯНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КОНЦЕ ВЫДОХА НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПНЕВМОНИИ

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул.

INFLUENCE OF POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE ON LUNG FUNCTION IN PNEUMONIA PATIENTS

E.A. Titova

Summary

The influence of positive end-expiratory pressure (PEEP) on external breathing function and clinical markers were studied in 45 pneumonia patients and 15 healthy subjects. Breathing biomechanics was investigated using "Masterlab" device made by "Jaeger". PEEP of 5—7 sm of H₂O was employed during 20 minutes. Lung hyperinflation and bronchoconstriction were found in pneumonia patients. Sputum expectoration, the inspiration and expiration indices were improved after the PEEP. Lung hyperinflation was reduced. The mechanism of early expiratory airway closing was revealed in pneumonia patients which is affected by the PEEP resulting to the decrease of lung hyperinflation. Thus, PEEP could be applied in pneumonia treatment.

Резюме

Изучалось влияние положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) на функцию внешнего дыхания при пневмонии. Обследовано 45 больных пневмонией и 15 здоровых. Биомеханику дыхания изучали на аппарате "Masterlab" ("Jaeger"). Применялось ПДКВ с сопротивлением 5—7 см H₂O в течение 20 минут. У больных пневмонией были выявлены легочная гипервоздушность и бронхиальная обструкция. После ПДКВ улучшалось отхождение мокроты, облегчались вдох и выдох, уменьшалась гипервоздушность легких. Установлено наличие механизма раннего экспираторного закрытия дыхательных путей при пневмонии. ПДКВ влияет на него, уменьшая гипервоздушность. Следовательно, ПДКВ может применяться в лечении пневмоний.

Пневмония — актуальная проблема медицины [7,9]. Несмотря на применение новых антибактериальных препаратов, разработка немедикаментозных методов лечения является значимой. Положительное давление

в конце выдоха (ПДКВ) — один из них. В связи с этим в данной работе поставлена цель: определить роль ПДКВ в лечении и реабилитации больных пневмонией.