

П. П. Горбенко, И. В. Адамова, Н. А. Зильбер

РЕАКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ИНГАЛЯЦИИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ АЭРОЗОЛЕЙ ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЫ И ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ*

Медико-инженерный центр профилактики заболеваний органов дыхания ВНИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

При заболеваниях органов дыхания в клинической практике широко распространена ингаляционная терапия с использованием различных препаратов, настоев трав, а также тепловлажных ингаляций. Особенно эффективными считаются аэрозоли, генерируемые с помощью ультразвука [2, 5]. Ингаляции различных фармакологических препаратов применяются также для диагностики гиперреактивности дыхательных путей. В качестве растворителя при ингаляционном введении провокационных веществ используются изотонический раствор хлорида натрия или дистиллированная вода [6, 7]. Подробных рекомендаций по методике проведения лечебных ингаляций мы не встретили.

В то же время имеются сообщения, что ультразвуковые ингаляции гипо- и гипертонических растворов могут вызывать бронхоспастическую реакцию у больных бронхиальной астмой (БА) [8, 9]. В связи с этим вопрос о самостоятельном бронхоконстрикторном действии ультразвуковых аэрозолей воды и изотонического раствора хлорида натрия приобретает особое значение. Цель нашего исследования — изучить влияние аэрозолей дистиллированной воды и 0,9 % раствора хлорида натрия различной температуры на бронхиальную проходимость у больных БА.

Было обследовано 10 больных БА, 8 мужчин и 2 женщины, в возрасте 17—27 лет (средний возраст 21 ± 3 года). У пациентов была диагностирована атопическая (2 больных) и смешанная (8) формы БА, легкой (8) и средней (2) степени тяжести в стадии ремиссии. Длительность ремиссии составляла от 1 месяца до 2 лет, длительность заболевания — от 3 до 15 лет. В течение всего исследования больные не получали никакой медикаментозной терапии.

* ОТ РЕДАКЦИИ. При проведении ингаляционной терапии должна учитываться дисперсность образуемого аэрозоля. Микронные размеры частиц аэрозоля, создаваемого с помощью ультразвукового распыления, достигают дистальных отделов легких вплоть до альвеол.

Для предупреждения раздражающего влияния на альвеолы оптимальным раствором для ультразвуковых ингаляций за рубежом считают гипотонический (0,45 %) раствор хлорида натрия (I. Ziment Respiratory Pharmacology and Therapeutic. — 1979).

Контрольную группу составили 9 здоровых людей, 6 мужчин и 3 женщины, в возрасте 17—26 лет (средний возраст 21 ± 3 года). При отборе здоровых лиц противопоказаниями для включения в контрольную группу служили: наличие по анамнестическим данным хронических легочных и сердечных заболеваний; склонность к частым простудным заболеваниям (более 2 раз в год); перенесенные острые заболевания легких и плевры в течение последнего года; поражение скелета и нервно-мышечного аппарата грудной клетки; заболевания других систем в фазе суб- и декомпенсации, включая ожирение II степени; наличие аллергических заболеваний; ОРВИ в течение 4—6 месяцев до исследования; курение; наличие нарушений дыхания по данным исследования петли «поток — объем».

Каждому испытуемому проводились ингаляции дистиллированной воды и 0,9 % раствора хлорида натрия различной температуры. В одном случае температура аэрозоля у рта испытуемого была $21-23^\circ\text{C}$ (комнатная), в другом — 37°C . Каждая ингаляция выполнялась в разные дни в произвольной последовательности в течение одной недели. Ингаляции длились 2 минуты при спокойном произвольном дыхании испытуемого в положении сидя. Аэрозоль создавался ультразвуковым ингалятором «USI-50» («TUR», ГДР). Положение регулятора мощности генератора соответствовало отметке «5» на шкале, регулятора вентиляции — «4» (12 л/мин). При данном режиме работы производительность ингалятора составляет 2,5—3 мл/мин, дисперсность 70 % аэрозоля колеблется в пределах от 1 м до 5 м. Вентиляция осуществлялась воздухом влажности около 100 % с помощью разработанного нами устройства.

Исследование бронхиальной проходимости проводилось с помощью регистрации кривой «поток — объем» форсированного выдоха на приборе «Пневмоскрин-П» («Егер», ФРГ) перед ингаляцией и через 1—2 минуты после ее окончания по стандартной методике, описанной В. К. Кузнецовой и др. [4]. В дальнейшем анализе использовались следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), пиковая

Таблица 1

Показатели бронхиальной проходимости до начала исследования в группах испытуемых ($M \pm \sigma$)

Показатель, % должной величины	Контрольная группа	Больные БА
ФЖЕЛ	105 $\pm$ 8	105 $\pm$ 12
ОФВ ₁	110 $\pm$ 9	92 $\pm$ 9*
ПОС	126 $\pm$ 16	104 $\pm$ 13*
МОС ₂₅	107 $\pm$ 15	75 $\pm$ 13*
МОС ₅₀	101 $\pm$ 11	64 $\pm$ 11*
МОС ₇₅	112 $\pm$ 18	65 $\pm$ 16*
СОС ₂₅₋₇₅	107 $\pm$ 12	66 $\pm$ 13*

Примечание. Звездочка — различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

объемная скорость (ПОС), мгновенные максимальные объемные скорости после выдоха 25 % ЖЕЛ (МОС₂₅), 50 % ЖЕЛ (МОС₅₀) и 75 % ЖЕЛ (МОС₇₅), средняя объемная скорость выдоха на участке от 25 % до 75 % ЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅).

Характер и выраженность нарушений бронхиальной проходимости оценивались на основании должных величин, границ нормы и градаций отклонения от нее, разработанных Р. Ф. Клементом и др. [1]. Изменение показателей оценивалось по разнице их абсолютных значений до и после ингаляции, выраженной в процентах исходной величины. Индивидуальная оценка результатов проводилась путем сравнения изменений параметров с воспроизводимостью функциональных показателей, разработанных теми же авторами. Достоверную реакцию констатировали в случаях, когда сдвиг показателя после ингаляции превышал границы его воспроизводимости. Статистический анализ материалов выполнялся на основе стандартных методов с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента для коррелированных выборок.

Исходные значения показателей бронхиальной проходимости в контрольной группе и у больных БА представлены в табл. 1. В среднем по группе больных БА все показатели, кроме ФЖЕЛ, были достоверно снижены по сравнению с группой здоровых. Индивидуальный анализ показал, что у 4 больных все показатели были в пределах нормы, а в остальных случаях имелись очень легкие нарушения бронхиальной проходимости. Существенных различий в выраженности обструкции в разные дни перед началом каждой ингаляции не было.

В табл. 2 представлены изменения показателей у испытуемых после ингаляции воды и изотонического раствора хлорида натрия при температуре 37 °С. В среднем в обеих группах не было достоверных изменений показателей в ответ на ингаляцию изотонического раствора. После ингаляции воды у больных БА в отличие от здоровых людей наблюдалось достоверное снижение всех исследованных показателей по сравнению с

Таблица 2

Изменения показателей бронхиальной проходимости после ингаляции изотонического раствора хлорида натрия и воды температурой 37 °С у здоровых людей и больных БА ($M \pm \sigma$)

Показатель % исходного значения	Изотонический раствор хлорида натрия		Вода	
	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные
ФЖЕЛ	0 $\pm$ 2	1 $\pm$ 2	0 $\pm$ 4	-8 $\pm$ 7*
ОФВ ₁	1 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	-1 $\pm$ 2	-19 $\pm$ 12*
ПОС	-2 $\pm$ 3	2 $\pm$ 5	0 $\pm$ 5	-19 $\pm$ 16*
МОС ₂₅	-3 $\pm$ 8	5 $\pm$ 7	-2 $\pm$ 4	-25 $\pm$ 18*
МОС ₅₀	-1 $\pm$ 3	1 $\pm$ 7	0 $\pm$ 4	-29 $\pm$ 17*
МОС ₇₅	10 $\pm$ 13	-2 $\pm$ 8	1 $\pm$ 8	-31 $\pm$ 23*
СОС ₂₅₋₇₅	-2 $\pm$ 3	1 $\pm$ 5	-1 $\pm$ 3	-30 $\pm$ 16*

Примечание. Звездочка — изменения достоверны по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) и по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$)

исходными данными, то есть происходило ухудшение бронхиальной проходимости. Индивидуальный анализ показал, что только у одного пациента изменение параметров не превышало их воспроизводимости, во всех остальных случаях наблюдалось достоверное их уменьшение. В частности, снижение ОФВ₁ отмечалось у 9 больных, у 5 из них ОФВ₁ изменился на 20 % и более по сравнению с исходными значениями. То есть почти у всех пациентов наблюдалась достоверная обструктивная реакция на аэрозоль воды температурой 37 °С.

Изменение показателей после ингаляции аэрозоля различной температуры у больных представлены в табл. 3. Ингаляции изотонического раствора хлорида натрия как при температуре 37 °С, так и при комнатной температуре не привели в среднем по группе к достоверным изменениям показателей. После ингаляции воды наблюдалось достоверное снижение всех параметров при температуре аэрозоля 37 °С и ОФВ₁, МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅ и СОС₂₅₋₇₅ —

Таблица 3

Изменение показателей бронхиальной проходимости у больных БА после ингаляции воды и изотонического раствора хлорида натрия различной температуры ($M \pm \sigma$)

Показатель, % исходного значения	Изотонический раствор хлорида натрия		Вода	
	t°=37 °С	t°=21 °С	t°=37 °С	t°=21 °С
ФЖЕЛ	1 $\pm$ 2	1 $\pm$ 3	-8 $\pm$ 7*	-6 $\pm$ 11
ОФВ ₁	2 $\pm$ 2	0 $\pm$ 4	-18 $\pm$ 12*	-13 $\pm$ 20*
ПОС	2 $\pm$ 5	2 $\pm$ 7	-19 $\pm$ 16*	-4 $\pm$ 12**
МОС ₂₅	5 $\pm$ 7	0 $\pm$ 9	-25 $\pm$ 18*	-17 $\pm$ 25*
МОС ₅₀	1 $\pm$ 7	1 $\pm$ 13	-29 $\pm$ 17*	-19 $\pm$ 27*
МОС ₇₅	-2 $\pm$ 8	2 $\pm$ 21	-31 $\pm$ 23*	-25 $\pm$ 27*
СОС ₂₅₋₇₅	1 $\pm$ 5	0 $\pm$ 12	-30 $\pm$ 16*	-18 $\pm$ 25*

Примечание. Звездочка — изменения достоверны по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$); две звездочки — различия достоверны по сравнению с t°=37 °С ($p < 0,05$)

при аэрозоле комнатной температуры. Выраженность изменений показателей была несколько большей при температуре 37 °С, однако эти различия были достоверными только для ПОС.

После ингаляции изотонического раствора хлорида натрия отсутствовала реакция дыхательных путей как у здоровых людей, так и у больных БА. У здоровых лиц не наблюдалось реакции и на аэрозоль дистиллированной воды, в то время как у больных БА он вызывал ухудшение бронхиальной проходимости. Полученные результаты совпадают с наблюдениями других авторов, занимавшихся изучением этого вопроса [3, 9, 11].

В наше исследование были включены больные БА преимущественно легкого течения в стадии ремиссии с минимальными обструктивными нарушениями. Полученная испытуемым доза ингалируемого вещества была незначительной и составляла 5—6 мл изотонического раствора или воды. Тем не менее бронхоспастическая реакция у больных была весьма существенной: в половине случаев снижение ОФВ₁ превышало 20 %. Достоверная реакция отсутствовала только у одного больного БА легкого течения со стойкой ремиссией в течение 2 лет.

Механизм возникновения бронхоспазма при ингаляционном введении дистиллированной воды не ясен. Большинство исследователей его причиной считают изменение осмолярности раствора. Возможно непосредственное раздражение ирритантных рецепторов блуждающего нерва жидкостью с низкой осмолярностью [15]. По другой гипотезе аэрозоль воды уменьшает осмолярность поверхностной выстилки бронхов, что ведет к структурным повреждениям эпителиальных межклеточных связей, дестабилизации клеточных мембран, прежде всего тучных клеток, высвобождению биологически активных веществ и развитию бронхоспазма [13, 14].

В литературе нет сведений о роли температурного фактора в развитии бронхоконстрикторной реакции при ингаляции дистиллированной воды. Однако по данным R. A. Lewis et al. [12], ингаляции изотонического раствора хлорида натрия комнатной температуры у 30 % больных БА ухудшают бронхиальную проходимость, но этот эффект полностью отсутствует, если ингаляции проводить при температуре 37 °С и относительной влажности 100 %. Учитывая эти данные, мы ожидали развития бронхоконстрикции у больных БА после ингаляции «холодного» изотонического раствора и более выраженную реакцию на аэрозоль воды комнатной температуры, по сравнению с 37 °С. Однако в нашем исследовании ингаляции изотонического раствора не вызвали достоверной реакции дыхательных путей. К тому же создалось впечатление, что аэрозоль воды при температуре 37 °С оказывал даже более выраженное бронхоконстрикторное действие по сравнению с аэрозолем комнатной температуры. Этот неожиданный результат, по-видимому, связан с тем, что

при 100 % влажности уменьшение температуры аэрозоля привело к изменению его дисперсности и, соответственно, глубины проникновения и осаждения в дыхательных путях. Вопрос о влиянии температурного фактора на бронхиальную проходимость остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Самостоятельное бронхоконстрикторное действие ультразвуковых аэрозолей воды у больных БА необходимо учитывать при назначении им ингаляционной терапии, так как бронхолитический эффект водных растворов лекарственных препаратов может быть снижен или полностью отсутствовать [16]. При проведении ингаляционных провокационных проб по методу «доза — реакция» с использованием дистиллированной воды в качестве растворителя нельзя забывать о ее кумулятивной способности [10, 15]. Даже если у пациента не развивался бронхоспазм после первой ингаляции дистиллированной воды (placebo), то при проведении последующих ингаляций фармакологического препарата с этим растворителем возможен суммарный бронхоконстрикторный эффект фармакологического вещества и дистиллированной воды. Судить о дозе препарата, вызвавшей определенное изменение бронхиальной проходимости, не представляется возможным.

Таким образом, результаты исследования показали, что ультразвуковой аэрозоль дистиллированной воды независимо от его температуры (37 °С или 21—23 °С) вызывает бронхоконстрикторную реакцию у больных БА. Аэрозоль изотонического раствора хлорида натрия подобным эффектом не обладает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клемент Р. Ф., Аганезова Е. С., Котегов Ю. М. // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С. 20—27.
2. Кокосов А. Н. // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н. Р. Палеева.— М.: Медицина, 1989.— Т. 1.— С. 537—542.
3. Кузнецова В. К., Осинин С. Г., Смирнова Т. С. // Тер. арх.— 1983.— N 9.— С. 29—34.
4. Критерии оценки нарушений механических свойств аппарата вентиляции на основе исследования отношений «поток-объем» и состояния объемов легких: Метод. рекомендации / Кузнецова В. К., Клемент Р. Ф., Котегов Ю. М. и др.— Л., 1988.
5. Махонькина Л. Б. // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н. Р. Палеева.— М.: Медицина, 1990.— Т. 3.— С. 100—101.
6. Молотков Н. В., Федерейсл Р., Вондра В. и др. // Пробл. туб.— 1985.— N 2.— С. 68—74.
7. Синицина Т. М., Шемелинина Т. М., Белобок С. А. // Ранняя диагностика и профилактика неспецифических заболеваний легких.— Л., 1987.— С. 99—104.
8. Anderson S. D., Scholff R. E., Finney M. // Thorax.— 1983.— Vol. 38.— P. 284—291.
9. Bascom R., Bleecker E. R. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1986.— Vol. 134, N 2.— P. 246—253.

10. Chadha T. S., Birch S., Allegra L., Sackner M. A. // Bull. europ. Physiopath. resp.—1984.— Vol. 20.— P. 257—262.
11. Hopp R. I., Christy J., Bewtra A. K. et al. // Ann. Allergy.—1988.— Vol. 60, N 2.— P. 129—133.
12. Lewis R. A., Lewis M. N., Tattersfield A. E. // Amer. Rev. resp. Dis.—1984.— Vol. 129, N 5.— P. 691—695.
13. Mattoli S., Foresi A., Cordo G. M. et al. // Chest.—1986.— Vol. 90.— P. 726—732.
14. Rizk N. W., Boushey M. A., Bethel R. A. // Amer. Rev. resp. Dis.—1983.— Vol. 127.— P. 691—694.
15. Scholff R., Anderson S. D., Althong R. // Brit. med. J.—1981.— Vol. 283.— P. 1285—1287.
16. Schoni M. H., Bruderer K. // Schweiz. med. Wschr.—1989.— Bd. 118, N 38.— S. 1377—1381.

Поступила 09.09.91.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.233-002.2-092:612.112.3.014.046

В. Б. Бейлина, В. И. Шевелев, В. В. Андросов, А. И. Вешкина

РОЛЬ СУПРЕССИИ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ ЛЕЙКОЦИТОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Проблемная научно-исследовательская лаборатория пульмонологии ММСИ им. Н. А. Семашко

Хронический бронхит (ХБ) является наиболее частым заболеванием в структуре хронических неспецифических заболеваний легких всех индустриально развитых государств. Трудности профилактики и терапии обострений ХБ, невозможность полного излечения обусловлены «белыми пятнами» на карте его патогенеза. На фоне активного изучения этой проблемы все больше накапливается данных о существенных нарушениях общего и местного иммунитета легких у больных ХБ [1, 3—5, 8, 10, 11]. В этой связи значительный интерес представляет изучение активности фагоцитирующих лейкоцитов (ФЛ), являющихся эффекторным звеном противомикробного иммунитета и во многом определяющих как интенсивность воспалительного процесса, так и активность пневмосклеротических явлений.

Целью настоящего исследования явилось изучение активности ФЛ у больных ХБ.

Проведено обследование 42 пациентов с обострением хронического обструктивного бронхита (ХОБ). Возраст больных 18—58 лет. Мужчин было 33, женщин — 9. Контрольную группу составили 7 женщин в возрасте 32—67 лет, оперированных по поводу острого холецистита и не имеющих клинко-рентгенологических, функциональных и бронхологических признаков ХНЗЛ.

Исследования проводились на лейкоцитах периферической крови (ЛПК) и клетках, выделенных при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ). Образование плазмы выполнялось спонтанным осаждением эритроцитов гепаринизированной крови

AIRWAYS REACTION TO INHALATIONS OF ULTRASONICALLY NEBULIZED WATER AND SALINE IN ASTHMATIC PATIENTS

P. P. Gorbenko, I. V. Adamova, N. A. Zilber

Summary

The effects of inhalations of ultrasonically nebulized water and saline on the bronchial conductivity were studied in 10 asthmatic patients and 9 healthy controls. The results of the study have demonstrated that aerosol of distilled water, irrespective of its temperature (37 C or 21—23 C) caused bronchoconstriction in asthmatic patients, but not in the healthy controls. Aerosol of normal saline caused no reaction in the airways. The mechanism of this effect remains to be obscure and may be related to the osmolarity of the solutions inhaled.

(10 ЕД/мл) при комнатной температуре. ЛПК выделяли из плазмы общепринятым методом и трижды отмывали забуференным фосфатами (10 мМ) изотоническим раствором хлорида натрия (ЗФИР), рН 7,2.

БАЛ проводили во время бронхоскопии по методике, разработанной В. А. Герасиным и др. [2] и В. П. Филипповым и др. [9]. Лицам контрольной группы БАЛ осуществляли во время операции после интубации на фоне нейролептоаналгезии без ингаляции наркотических веществ. Для БАЛ использовали теплый ЗФИР, который вводили эндобронхально в объеме до 100 мл. Клетки бронхоальвеолярного смыва (БАС) отделяли центрифугированием и трижды отмывали ЗФИР. Жизнеспособность клеток по реакции с трипановым синим была 85—96 %.

Активность ФЛ (макрофагов и нейтрофилов) оценивали по их способности восстанавливать тетранитротетразолий синий (ТНТС) до нерастворимого диформаза, обусловленной функционированием мембранных оксидаз клеток [7], тесно коррелирующей с бактерицидной активностью ФЛ [12, 14, 15]. Реакцию восстановления ТНТС осуществляли на монослое ЛПК или клеток БАС на предметных стеклах. Изучали спонтанную и наведенную активность ФЛ при добавлении стимулятора ФЛ (СФЛ) — желатина [6] в 3 стандартных концентрациях: 10 %, 1 % и 0,1 %. В зависимости от решаемых задач в качестве ингредиентов реакции использовали бесклеточную плазму крови, бесклеточный БАС, надосадочную жид-